

THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Einfluß von Pflanzenextrakten
auf die Muskulatur von Uterus und Darm
(isoliert und in Situ) der Ratte**

BRIGITTE MÖLLER-BETZ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0009

AUS DER II. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor : Prof. Dr. R. Fikentscher

EINFLUSS VON PFLANZENEXTRAKTEN
AUF DIE MUSKULATUR VON UTERUS UND DARM
(ISOLIERT UND IN SITU) DER RATTE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

BRIGITTE MÜLLER - BETZ

aus

MÜNCHEN 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. K. Semm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Fikentscher

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 19. April 1966

INHALTSVERZEICHNIS

EINFÜHRUNG

1. Einleitung
2. Geschichtliche Entwicklung der Versuche am Uterus
3. Auf eigene Versuche hinweisende Untersuchungsergebnisse

EIGENE VERSUCHE

1. Angewandte Methoden
 - a) Extraktgewinnung nach Semm
Herstellung von Extrakten aus Trockenfrüchten (Beispiel)
Herstellung von Extrakten aus grünen Blättern und sehr wasserhaltigen Früchten
 - b) Methode für Versuche am isolierten Rattenuterus nach Jung
 - c) Methode für Versuche am Meerschweinchenuterus in situ nach Engelhorn u. Schmidt
2. Versuche am isolierten Rattenuterus
 - a) Mit Pflanzenextrakten am KCl - Spasmus
 - b) Mit Pflanzenextrakten am Acetylcholin - Spasmus
 - c) Mit Pflanzenextrakten am BaCl_2 - Spasmus
 - d) Mit Synthetika am KCl - Spasmus
3. Versuche am Meerschweinchenuterus in situ
 - a) Mit Pflanzenextrakten auf Spontanbewegung
 - b) Mit Pflanzenextrakten am BaCl_2 - Spasmus
4. Versuche am isolierten Rattendarm
 - a) Mit Pflanzenextrakten am KCl - Spasmus
5. Ätherische Öle, Coffein und Phytinsäure
 - a) Vorkommen und Wirkungsweise
 - b) Versuche am KCl - Spasmus des isolierten Rattenuterus
6. *Pisum sativum*

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

I. EINFÜHRUNG

1. EINLEITUNG

Seit Menschengedenken schon haben sich Philosophen, Wissenschaftler und Künstler mit dem Rätsel " Gebärmutter, Frucht und Geburt " befaßt, bis Ende des 19. Jahrhunderts mit systematischen Untersuchungen, vorerst über den Bewegungsmechanismus des Uterus, eine Ära der Erkenntnisse begann, die sich bis heute erstreckt.

2. GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG DER VERSUCHE AM UTERUS

FROMMEL (15) kam bei Versuchen am Kaninchen in situ und ersten graphischen Darstellungen zu der Erkenntnis der " spontanen rhythmischen Kontraktionsfähigkeit " des Uterus. FRANZ (14) studierte erstmals Bewegungen an menschlichen Uterusstückchen, wobei er ihre Reaktion auf thermische sowie elektrische Reize und Pharmaka wie Atropin, Ergotin und Nikotin untersuchte. KURDINOWSKY 36, 37 fuhr mit Studien am isolierten Kaninchenuterus fort und wies darauf hin, daß Versuche am isolierten Organ immer Versuche in vivo nach sich ziehen mußten. So studierte er die Wirkung von Chinin, Berberin, Strychnin, Adrenalin, Coffein usw., i. v. injiziert, am Kaninchenuterus (38). In seiner komplizierten Versuchsanordnung wurde er von KEHRER (33) abgelöst, der, angeregt durch die Ergebnisse von MAGNUS (41) am isolierten Meerschweinchendünndarm, eine einfachere Methode zur Registrierung der Uterusmotilität fand und uterotrope Substanzen wie Atropin, Pilocarpin, Strophantin usw. untersuchte. Durch seine Erkenntnisse am Versuch in situ prägte er das " Gesetz der kontinuierlichen Uterusbewegung " und entwickelte Begriffsbestimmungen so u. a. Motilität, Kontraktion und Tonus (34, 35). Die Forschung in der Pharmakologie forderte Methoden zur vollwertigen Einbeziehung kleiner Laboratoriumstiere als Versuchsobjekte. Die Arbeiten von STRAUB u. Mitarb. (56, 57), über Versuche am Darm von Meerschweinchen mit Morphin, Papaverin, Prostigmin u. a., leiteten eine Serie verschiedener Methoden zur Prüfung spasmolytischer Substanzen ein. Diese führte von BIEHLER (5), der erstmals einen $BaCl_2$ - bzw. Prostigmin - Spasmus zur Testung eines Spasmolytikums setzte, über BROCK, LORENZ u. BARTLING (6), die die Versuche von BIEHLER durch fortlaufende Durchströmung, z. B. der Bauchhöhle, mit einer spasmogenen

Lösung, erweiterten und anderen bis zu ENGELHORN u. SCHMIDT (12), die eine neue Methode zur Auswertung von Spasmolytika am Uterus der Ratte entwickelten, auf die später noch näher eingegangen werden soll.

Andere Forscher, z.B. CSAPO u. GERGELY (8), WATTS (58), FLECKENSTEIN (13) und HASSELBACH u. LEDERMAIR (18), befaßten sich mit der Energetik des Uterus bzw. Muskels. Wieder andere, z.B. SEMM (51), CSAPO u. CORNER (9), JUNG (20, 22, 27), SEMM (52), BERGER u. MARSHALL (2) und WIKVIST u. Mitarb. (60) untersuchten die Wirkungsweise der Hormone auf den Uterus in situ bzw. vitro. In diesem Zusammenhang sei noch auf die Arbeiten u. a. von SEMM (51, 52, 54, 55), JUNG (22) über Entstehung, Entstehungsort, Wirkungsweise und Abbau des Hypophysenhinterlappenhormons Oxytocin verwiesen, auf die aber später nur unter bestimmten Gesichtspunkten eingegangen werden soll. (Sie stehen in keinem direkten Zusammenhang zu dieser Arbeit).

Seit KURDINOWSKY (36) eröffnete die Testung körpereigener Substanzen ein neues Interessengebiet. So befaßten sich PERSIANOW (47) mit der Wirkungsweise von Acetylcholin am menschlichen Uterus, NISHIYAMA u. CHUMA (45) mit dessen Wirkungsweise und der von Histamin am Rattenuterus in vivo und Adrenalin in vitro. BURN (7) untersuchte den Einfluß des Acetylcholins auf die Permeabilität der Zellmembran und kam zu der Erkenntnis, daß Acetylcholin die Membran permeabel für Na^+ mache, das in die Zelle einwandert, während K^+ von innen nach aussen diffundiert. Als Folge davon verschwindet die elektrische Ladung der Membran und der Muskel kontrahiert sich. EMBREY (11) folgt in dieser Forschungsreihe mit Versuchen mit Acetylcholingaben bei Frauen im Wochenbett.

Als Folge der Systematisierung der Forschungsbereiche befassen sich heute ganz bestimmte Wissenschaftler mit kleinsten Spezialgebieten. So blieb es nur wenigen vorbehalten, sich mit der Elektrophysiologie bzw. allgemeinen Physiologie des Uterus zu beschäftigen. Dabei seien MELTON jr. (43), JUNG (20, 21, 23, 24, 25, 26), HUSSING (19) und SCHMID u. HUBER (50) genannt.

3. AUF EIGENE VERSUCHE HINWEISENDE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Da der Zweck dieser Arbeit darin besteht, eine Fülle von Pflanzenextrakten auf ihre spasmolytische Eigenschaft zu prüfen, soll hier näher auf SEMM (54, 55), SEMM u. WIENDL (53) und andere Autoren eingegangen werden, deren Versuchsanordnungen bzw. Ergebnisse dieser Aufgabe als Ausgangsbasis dienen.

SEMM (55) fand, daß ein das Hypophysenhinterlappen-Hormon Oxytocin abbauendes Ferment nicht nur im Schwangerenserum als Serum - Oxytocinase und in tierischen und menschlichen Geweben (z.B. Erythrocyten, Ovar, Uterusmuskel, Leber und Gehirn) vorkommt (53), sondern auch im Pflanzenreich als sogenannte Phyto - Oxytocinase weit verbreitet ist. Diese Phyto-Oxytocinase kann auch menschliches Oxytocin abbauen, unterscheidet sich aber durch ein anderes chemisches Abbauprinzip von der eigentlichen Serum - Oxytocinase. SEMM prüfte 84 Pflanzenextrakte sowohl auf ihre oxytocinabbauende als auch auf ihre relaxierende Fähigkeit. Dabei fand sich, daß ca. 80 % der untersuchten Extrakte eine oxytocinabbauende Fähigkeit besaßen, während nur 8 von 84 Extrakten eine durch Oxytocin verursachte Kontraktion sofort zum Erliegen brachten. Besonders fiel *Pisum sativum* (grüne Erbse) durch sein starkes Oxytocin-Abbauvermögen und eine uterusrelaxierende Wirkung auf.

Die in dieser Arbeit später aufgeführten Pflanzenextrakte werden nach der Methode von JUNG (28) am durch KCl erregten isolierten Rattenuterus auf ihre spasmolytische Eigenschaft geprüft. Wie schon oben erwähnt, bedienten sich BROCK, LORENZ u. BARTLING (6) der Methode, einen Spasmus zu setzen und diesen dann zu lösen. MAYER, HALPEN u. NOGUEIRA (42) untersuchten kontraktionsanregende Substanzen, darunter auch KCl und ihre Grenzwerte am isolierten Uterus von Meerschweinchen, Kaninchen und Ratte. PETRESCU, HANLICA u. PAVELESCU-MINCU (48) fanden, daß Kaliumionen nicht nur auf den isolierten Darm, sondern auch auf die isolierte Uterusmuskulatur bis zur Tetanie stimulierend wirkten - je nach Dosis -, die Erregbarkeitsschwelle für Oxytocin herabsetzten und in i.v. Applikation ebenfalls eine gesteigerte Motilität bewirkten.

Durch Untersuchungen über die Erregungsphysiologie der Uterusmotilität fand JUNG (24, 25, 26), daß die rhythmische und tonische Verkürzung des Myometriums eng mit dem Membran-Kationengefälle verbunden sei und durch tetanische Aktions-

oder Ruhepotentiale gesteuert werde. Die tonische Verkürzung sei von der Höhe des Membranpotentials und von dem das Membranpotential bestimmenden intracellulären - extracellulären K^+ - Gefälle abhängig. Eine Erhöhung der KCl - Konzentration von außen bewirke eine Abnahme des Ruhepotentials, fortschreitende Depolarisation und damit Erhöhung des Erregbarkeitszustandes (= Zunahme der Kontraktionsfrequenz). Die Frequenz sei vom Ruhepotential und der K^+ - Außenkonzentration linear abhängig. Bei 40 mM K^+ - Außenkonzentration geht der Uterus in Kontraktur über (= Erregungen, deren Fortleitung und Einzelkontraktionen erlöschen). Da die K^+ - Kontraktur eine reine Veränderung des Elektrolytgefälles und Membranpotentials darstellt, also physiologisch ist, tritt auch nach längerer Durchspülung des isolierten Organs mit 40 mM K^+ - Lösung kein Dauerschaden des Präparates auf. Der Wirkungsmechanismus und Ansatzpunkt spasmolytischer Substanzen ist bisher nicht bekannt. Da sich aber das durch 40 mM K^+ gesetzte Membranpotential bei Zugabe eines wirksamen Spasmolytikums und nachfolgender Erschlaffung der Muskulatur nicht ändert (sogenannte elektromechanische Entkoppelung), folgert man, daß es sich in diesem Falle um ein Spasmolytikum handelt, das die Erregbarkeit der Muskelfaser herabsetzt, also peripher ansetzt und deshalb muskulotrop ist. So prüfte JUNG (29) mehrere Substanzen nämlich: Efosin, Erantín, Monzal, Papaverin, Dolantin, Buscopan und Avacan am isolierten Rattenuterus auf ihre muskulotrope Wirkung hin und fand die vier erstgenannten muskulotrop - tonolytisch wirksam.

II. EIGENE VERSUCHE

1. ANGEWANDTE METHODEN

a) Extraktgewinnung nach SEMM (55)

Herstellung von Extrakten aus Trockenfrüchten (Beispiel) :

50 g Samen wurden mit 100 ml Aqua dest. versetzt, über Nacht im Eisschrank bei 2° C belassen und am nächsten Tag mechanisch homogenisiert. Da manche Früchte sehr stark Wasser aufnehmen, mußte zur Herstellung einer spritzbaren Lösung mehrfach eine stärkere Verdünnung vorgenommen werden. Anschließend scharfes Abzentrifugieren bei 0 °C, mehrmaliges Filtrieren, Bestimmen des pH - Wertes im Überstand und Einstellen des Überstandes auf pH 6,5.

Zur Feststellung, ob der Rohextrakt spasmolytische Eigenschaften enthält, wurde die Wirkung von 1,0 - 4,0 ml Extrakt auf den durch 40 mM K⁺ erregten isolierten Rattenuterus, bzw. von 0,5 ml Extrakt, i.v. injiziert, am Uterus in situ beobachtet.

Herstellung von Extrakten aus grünen Blättern und sehr wasserhaltigen Früchten :

Die Blätter bzw. Früchte wurden mit Wasser gründlich gereinigt, mit Tüchern getrocknet und anschließend bei 5 ° C homogenisiert. Genügte der eigene Wassergehalt zur Homogenisierung nicht, so wurde im Verhältnis 1 : 1, 1 : 2 oder 1 : 3 Aqua dest. zugesetzt. Die weitere Aufarbeitung und Auswertung der Extrakte erfolgte wie schon im vorhergehenden Absatz beschrieben.

Insgesamt wurden 33 Extrakte verschiedener Pflanzen (Blätter, Stauden, Wurzeln oder Früchte) auf ihre spasmolytische Eigenschaft geprüft, des weiteren acht ätherische Öle, Coffein und Phytinsäure, vier synthetische Spasmolytika und die vier interessantesten Pflanzenextrakte aus *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* noch am isolierten Rattendarm und Meerschweinchenuterus in situ.

b) Methode für Versuche am isolierten Rattenuterus
nach JUNG (28)

Ein isoliertes, etwa 2,5 cm langes Stück eines Uterushorns einer Ratte von ca. 250 g Gewicht, 3 Tage zuvor mit 0,3 mg Ovocylin M (= Follikelreinhormon CIBA) i.m. vorbehandelt, wurde in einer eigenen Versuchsanordnung in einem Röhrchen von 12,0 ml Inhalt an einem isotonischen Stimschreiber mit Hebelübertragung von 1 : 3 bei unterschiedlicher Vorspannung aufgehängt. (Grund der unterschiedlichen Vorspannung: s. ROZIN (49) und DANIEL (10): der Grad der Dehnung, je Organ ist als Motilitätsstimulans für spontan auftretende Uterusbewegungen unterschiedlich). Das Muskelbad strömte am Boden des Röhrchens zu und durch einen Überlauf ab, konnte aber durch einen ebenfalls am Boden des Röhrchens befindlichen Abflußhahn schnell und vollständig abgelassen werden. In das auf einer Temperatur von 37 °C gehaltene Bad wurde die Testlösung direkt inkubiert. Durch Strömung mit Carbogen ermöglichte eine genügende Sauerstoffsättigung. Die Badflüssigkeit floß, im Gegensatz zu JUNG, nicht kontinuierlich zu, sondern von Hand gesteuert, nur etwa alle 2 Minuten. Damit wurden in diesem Falle gleichmäßigere und befriedigendere Ausgangskontraktionen erzielt. Die Ringerlösung hatte folgende Zusammensetzung: 155 mM NaCl ($\hat{=}$ 9,06 g/l), 5,0 mM KCl ($\hat{=}$ 0,37 g/l), 11,9 mM NaHCO₃ ($\hat{=}$ 0,99 g/l), 0,32 mM NaH₂PO₄ ($\hat{=}$ 0,05 g/l), 1,8 mM CaCl₂ × 2 H₂O ($\hat{=}$ 0,26 g/l), 0,5 mM MgCl₂ × 6 H₂O ($\hat{=}$ 0,127 g/l) und 20 mM Glucose ($\hat{=}$ 3,6 g/l).

Der Uterus kontrahierte sich zunächst spontan, bis er nach etwa 30 min eine hinsichtlich Frequenz, Amplitude und Tonus unveränderte Registrierung lieferte. Dann wurde auf eine Ringerlösung umgeschaltet, in der der K⁺-Anteil auf 40 mM ($\hat{=}$ 2,98 g/l) zu Ungunsten des Na⁺ erhöht war. Innerhalb von ca. 10 min ging das Organ in eine glatte von rhythmischen Verkürzungen freie K⁺-Kontraktur über (Abb. 1).

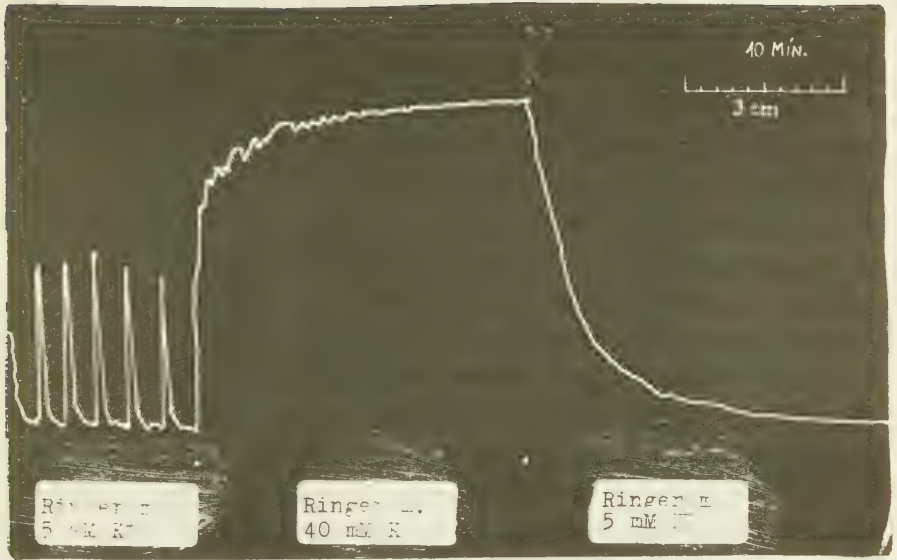


Abb. 1 : Isolierter Rattenuterus in Carbogen-durchpflorter Ringerlösung. Zuerst normales K^+ -Milieu von 5 mM K^+ /l. In einer Ringerlösung von 40 mM K^+ Anstieg bis zur Kalium-Kontraktur. Bei Umschaltung auf Normalringerlösung vollständige Erschlaffung. Nach etwa 30 min wieder Spontanitätätigkeit des Organs.

Setzte man nun dem Bad mit 40 mM K^+ eine spasmolytische Testsubstanz zu, so erschlaffte der Uterus in einer vom Spasmolytikum abhängigen Quantität und Geschwindigkeit (Abb. 2)

Die spasmolytische Wirksamkeit "SpW %" einer Substanz wurde aus dem prozentualen Anteil errechnet, um den sich die Kontrakturbhöhe "K" (= 100 gesetzt) nach erfolgter Spasmolyse verminderte. Die Einwirkungslänge des Spasmolytikums betrug const. 10 min. (Im Gegensatz zu JUNG, der die maximale Spasmolyse abwartet). In Abb. 2 beträgt die Kontrakturbhöhe $K = 74$ mm (= 100), die Spasmolyse $S = 29$ mm. Daraus errechnet sich die spasmolytische Wirksamkeit

$$\text{SpW} : \frac{S \times 100}{K} = 39 \%$$

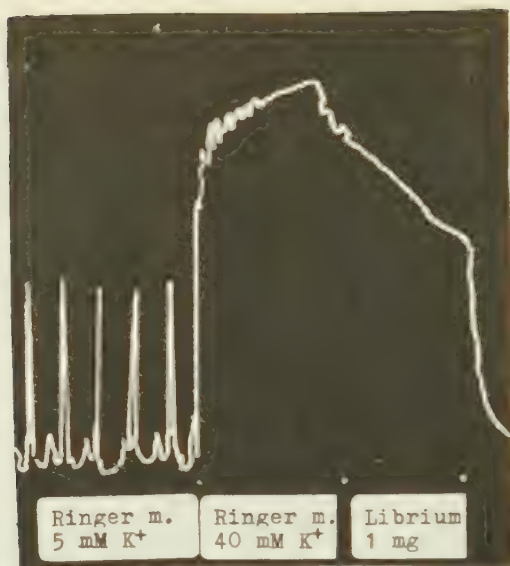


Abb. 2 : Unter einer Ringerlösung mit 40 mM K^+ und nachfolgendem Anstieg bis zur Kalium - Kontraktur partielle Lösung (nach 10 min) durch Inkubation von 1 mg Librium.

c) Methode für Versuche am Meerschweinchen uterus
in situ nach ENGELHORN u. SCHMIDT (12)

Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 400 g wurden mit Urethan (1 g / kg i.p.) narkotisiert. Im unteren Drittel des Bauches eröffnete man nach Entfernung der Haare die Haut und die Bauchdecke durch einen Längsschnitt. Darauf folgte die Freipräparation eines Uterushorns unter Schonung der Gefäße. Kurz unterhalb des Ovars wurde ein Faden für die spätere Registrierung der Bewegungen über einen Schreibhebel befestigt. Danach vernähte man die Bauchmuskulatur um den Uterus und legte um den Hautschnitt eine Tabaksbeutelnaht. Ein Glas-tubus mit zwei seitlichen, übereinanderliegenden Ansatzstutzen und einem Wulst am unteren Rande wurde so eingebunden, daß dieser zwischen Muskulatur und Haut zu liegen kam. Das Zusammenziehen der Tabaksbeutelnaht dichtete den Raum um den Uterus ab. Durch die beiden Ansatzstücke wurde der Tubus fortlaufend mit Ringerlösung von 37 °C durchspült. In dieser gleichmäßig durchwärmten Umgebung blieb das Organ über Stunden funktionstüchtig. Die zu untersuchenden Extrakte bzw. Substanzen wurden in die freipräparierte V. jugularis gespritzt. Zur Erhaltung eines Dauerspasmus inkubierte man 1 g $BaCl_2$ / 4 ml Ringer-Spüllösung.

2. VERSUCHE AM ISOLIERTEN RATTENUTERUS

a) Mit Pflanzenextrakten am KCl - Spasmus

Geprüft wurden, mit dem Ergebnis keines sichtbaren spasmolytischen Erfolges, in der Maximaldosis von 4 ml / Bad, Extrakte von :

Scorconera hispanica, *Musa paradisiaca*, *Dahlia variabilis*, *Spinacea oleracea*, *Phaseolus vulgaris*, *Solanum lyco-persicum*, *Panicum miliaceum*, *Betula alba*, *Helianthus annuus*, *Melissa officinale*, *Taraxum officinale*, *Calendula officinale*, *Thymus vulgaris*, *Avena sativa*, *Urica divica*, *Hordeum sativum*, *Trifolium repens*, *Sinapis nigra*, *Beta vulgaris*, *Allium cepa*, *Absinthum vulgaris* und *Brassica napus*.

Extrakte, 4 ml / Bad, von *Solanum tuberosum* (grüne Frucht, Knolle) bewirkten einen, wenn auch geringen spasmolytischen Effekt von ca. 22 %. Extrakte von *Pirus malus* (Frucht, Schale) , ebenfalls in einer Dosis von 4 ml, hatten zur Folge, daß die von rhythmischen Verkürzungen freie K^{+} - Kontraktur in eine rhythmische von niedrigerer Kontrakturfhöhe überging.

Zea mays - und *Papaver somniferum* - Extrakte hatten etwa die gleiche Wirkung wie die von *Solanum tuberosum*.

Und nun zu den, im Verlauf weiterer Untersuchungen, verwendeten Substanzen von : *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum*.

Mentha piperita ergab in 1 ml, 2 ml und 4 ml Inkubationsdosen eine klare Dosiswirkungsabhängigkeit und bei Gabe von 4 ml Extrakt / Bad eine spasmolytische Wirksamkeit von 52 % (Abb. 3)

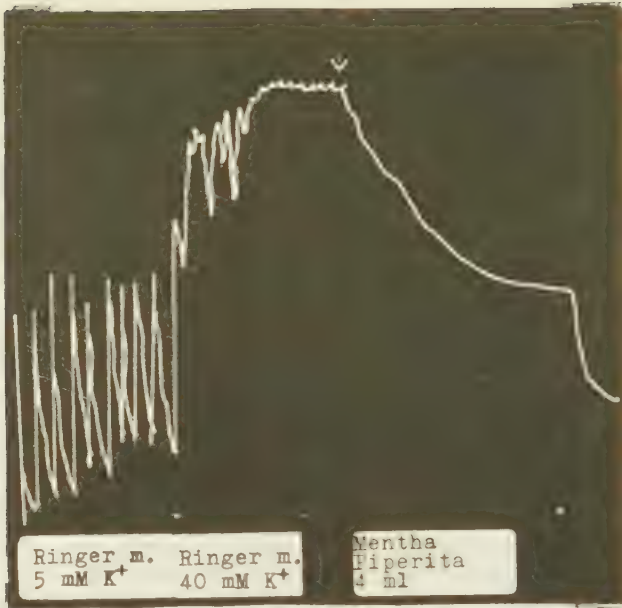


Abb. 3 : Bei ↓ : Inkubation von 4 ml *Mentha piperita* - Extrakt.
Nach 10 min SpW = 52 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

Auch *Lupinus angustifolius* zeigte in den obengenannten Dosen eine Dosiswirkungsabhängigkeit und bei Gabe von 4 ml Extrakt / Bad eine spasmolytische Wirksamkeit von 80 % (Abb. 4)

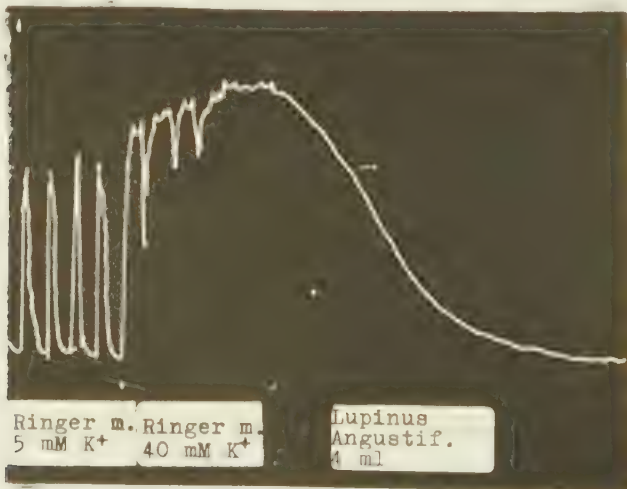


Abb. 4 : Bei ↓ : Inkubation von 4 ml *Lupinus angustifolius* - Extrakt.
Nach 10 min SpW = 80 %.

Bei *Carum carvi* fand man ebenfalls eine Dosiswirkungsabhängigkeit und bei Gabe von 4 ml Extrakt / Bad eine spasmolytische Wirksamkeit von 100 % (Abb. 5)

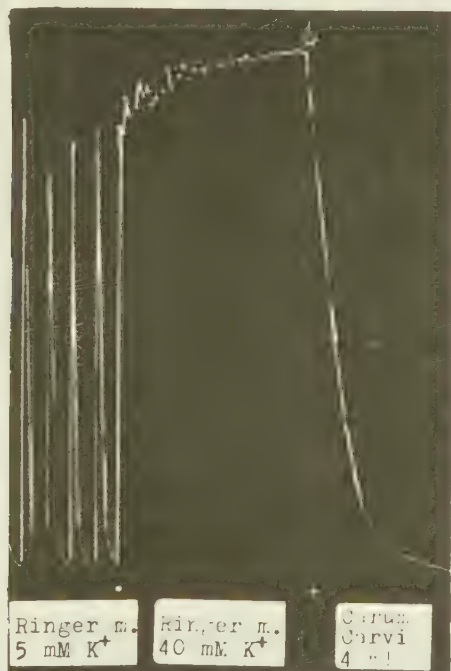


Abb. 5: Bei ↓ : Inkubation von 4 ml *Carum carvi*-Extrakt. Nach 10 min SpW = 100 %.

Auch *Coffea arabicum* ließ sich in seiner spasmolytischen Wirksamkeit in die Reihe der obengenannten Extrakte einordnen. Einer Inkubation von 4 ml pro Bad folgte eine spasmolytische Wirksamkeit von 70 % (Abb. 6)

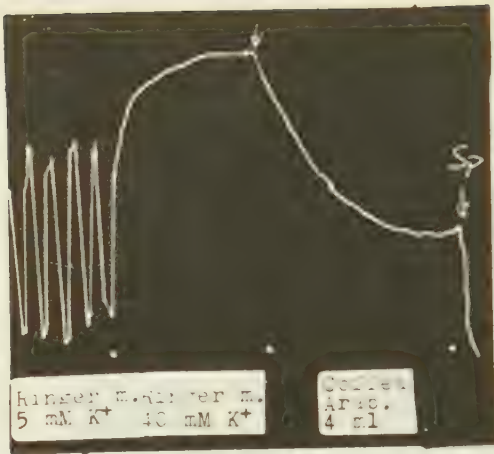


Abb. 6 : Bei ↓ : Inkubation von 4 ml *Coffea arabicum* - Extrakt. Nach 10 min SpW = 70 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K^+

b) Mit Pflanzenextrakten auf Spontanbewegung

Im weiteren Verlauf der Versuche interessierten zunächst nur die Wirkungen von Extrakten aus *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum*, da sie vor allen anderen geprüften Extrakten den wirksamsten spasmolytischen Effekt zeigten.

Im Falle der folgenden Versuche am isolierten Rattenuterus bei Spontanaktivität kam es nur bei *Carum carvi* sofort (Abb. 7) und *Lupinus angustifolius* (Abb. 8) nach etwa 2 Minuten zum Sistieren der Uterusbewegung.



Abb. 7 : Bei ↓ : Inkubation von 2 ml *Carum carvi* - Extrakt, mit anschließendem Sistieren der Spontanbewegung. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K^+ und nachfolgenden spastischen Kontraktionen, die nach etwa 20 min langsam in die Ausgangsbewegung zurückkehren.



Abb. 8 : Bei ↓ : Inkubation von 2 ml *Lupinus angustifolius* - Extrakt. Nach etwa 2 min Sistieren der Spontanbewegung. ↑ : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

c) Mit Pflanzenextrakten am Acetylcholin - Spasmus

Durch Gabe von 100 γ Acetylcholin pro 12,0 ml Badflüssigkeit wurde die erforderliche Kontraktur gesetzt, die zu lösen, Aufgabe der nächsten Versuchsreihe war. Dabei differierte die Höhe der spasmolytischen Wirksamkeit der einzelnen Extrakte zu der am KCl - Spasmus.

Mentha piperita ergab bei 2 ml Extrakt/Bad eine spasmolytische Wirksamkeit von 50 % (KCl-Spasmus : bei 4 ml 52 %). (Abb. 9)

Lupinus angustifolius, in der gleichen Dosierung inkubiert, hatte eine spasmolytische Wirksamkeit von 100 % zur Folge (KCL - Spasmus : bei 4 ml 80 %) (Abb. 10)



Abb. 9 : Bei ↓ : Inkubation von 2 ml *Mentha piperita* - Extrakt. Nach 10 min SpW = 50 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

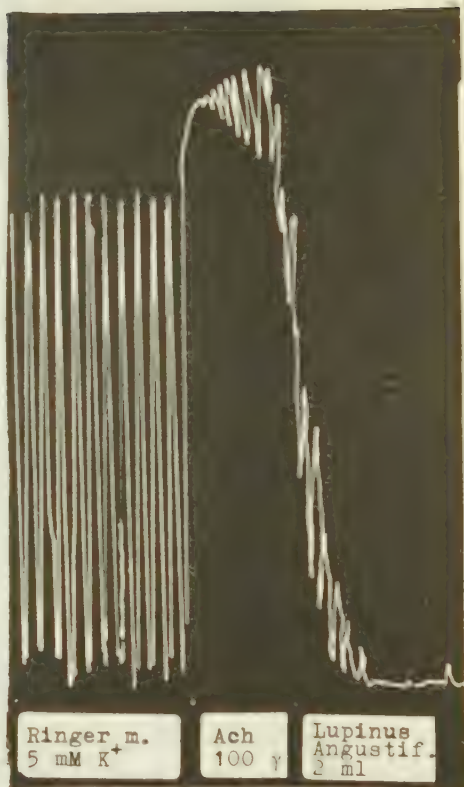


Abb. 10 : Bei ↓ : Inkubation von 2 ml *Lupinus angustifolius* - Extrakt. Nach 5 min SpW = 100 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

Carum carvi erreichte nur eine Amplitudenvergrößerung bei ziemlich gleichbleibender Kontrakturfhöhe (KCl - Spasmus : bei 4 ml 100 %). (Abb. 11)

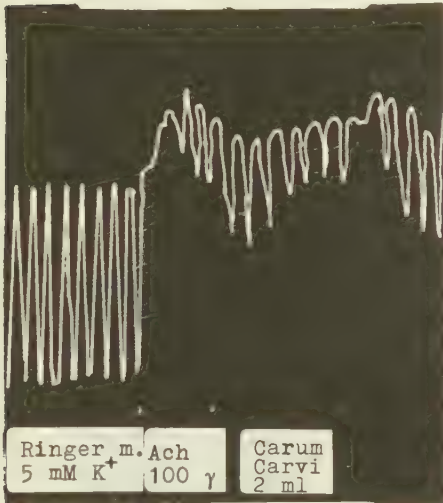


Abb. 11 : Bei ↓ : Inkubation von 2 ml *Carum carvi* - Extrakt. Als Erfolg nur Motilitätszunahme. SpW = 0 %
Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

Coffea arabicum zeigte nach anfänglichem Zögern eine spasmolytische Wirksamkeit von 75 % (KCl - Spasmus : bei 4 ml 70 %). (Abb. 12)

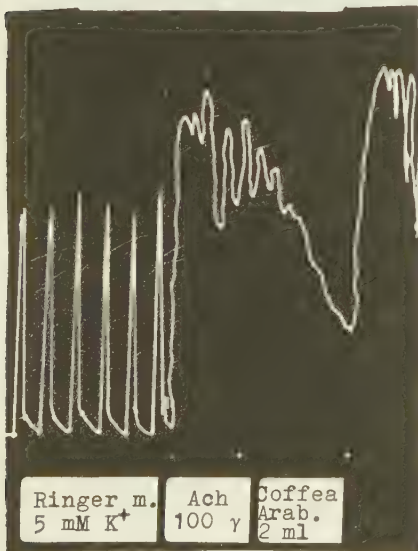


Abb. 12 : Bei ↓₂ : Inkubation von 2 ml *Coffea arabicum* - Extrakt. Nach 10 min SpW = 75 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

d) Mit Pflanzenextrakten am BaCl_2 - Spasmus

Weiterhin interessierte, ob und wie stark spasmolytisch die vier oben genannten Pflanzenextrakte auf einen durch 4 mg BaCl_2 / 12,0 ml Badflüssigkeit erregten isolierten Rattenuterus wirken würden.

Mentha piperita ergab in einer Dosis von 4 ml / Bad eine spasmolytische Wirksamkeit von 72 % (10 min nach Inkubation) . (Abb. 13)



Abb. 13 : Bei $\downarrow$: Inkubation von 4 ml *Mentha piperita* - Extrakt
Nach 10 min SpW = 72 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K^+

Lupinus angustifolius , in der gleichen Dosis gegeben, erreichte eine spasmolytische Wirksamkeit von 58 % . (Abb. 14)

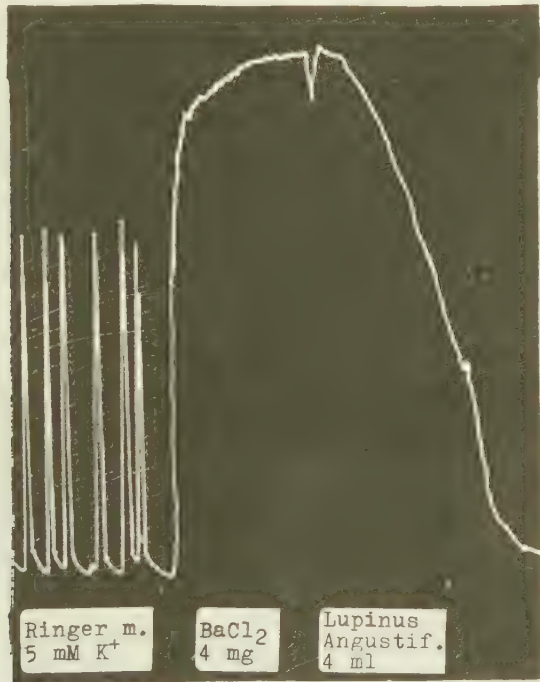


Abb. 14 : Bei ↓ : Inkubation von 4 ml *Lupinus angustifolius* - Extrakt.
Nach 10 min SpW = 58 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

Carum carvi, in einer Dosis von 2 ml / Bad ergab eine spasmolytische
Wirksamkeit von 62 %. (Abb. 15)

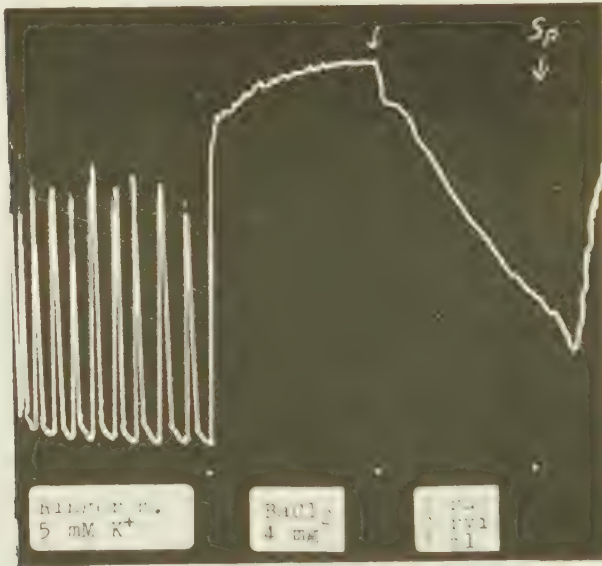


Abb. 15 : Bei ↓ : Inkubation von 2 ml *Carum carvi* - Extrakt.
Nach 10 min SpW = 62 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

Coffea arabicum , 4 ml / Bad , erreichte eine spasmolytische Wirksamkeit von 35,5%, wobei dieser Grad das Maximum der Erschlaffung darstellte. (Abb. 16)

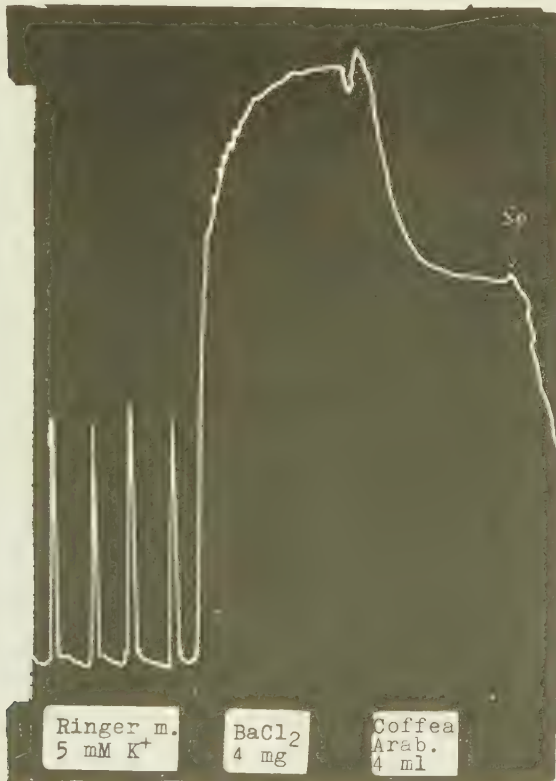


Abb. 16 : Bei ↓ : Inkubation von 4 ml *Coffea arabicum* - Extrakt.
Nach 10 min SpW = 35,5 % = Maximum der spasmolytischen Wirksamkeit.
Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

3) Mit Synthetika am KCl - Spasmus

Dem Vergleich zwischen Wirkung von Pflanzenextrakten und der bereits bekannter bzw. geprüfter Synthetika mit spasmolytischem Erfolg dienten die nächsten Versuche am isolierten Rattenuterus. Erprobt wurden : Dolantin, Librium, Monzal und Erantin.

Zur Ergänzung noch ein Überblick der bereits vorliegenden Versuchsergebnisse der oben genannten Synthetika :

Mit Dolantin beschäftigte sich ANTONOPOULOS u. SOURAS (1) am Uterus in situ bei Schafen und Ziegen mit dem Ergebnis des direkten spasmolytischen Effektes auf das Myometrium. LONDROS u. GOUSKOS (39) und JUNG (30) fanden bei Versuchen am Uterus des Menschen eine oxytocinähnliche Wirkung, während OEHLERT (46), ebenfalls beim Versuch am Menschen, von einer tonus-senkenden, amplitudenvergrößernden und wehenkoordinierenden Wirkung spricht.

BERGER (3) und KALCHAUER (31) erprobten Librium am Uterus in situ beim Menschen und fanden eine Abnahme des Tonus und der Frequenz bis zum völligen Sistieren bzw. eine sedierend psychoregulierende Eigenschaft. Dieselben Ergebnisse erzielte BERGER (4) an der isolierten menschlichen Gebärmutter.

WOLFFRAM (61), auf Grund von Versühen am Rattenuterus in situ und OEHLERT (46), am Uterus des Menschen, sprachen dem Monzal eine tonus-senkende und spasmolytische Eigenschaft zu.

Für Erantin fand JUNG (30) bei tokographischer Kontrolle der Corpusbewegungen des menschlichen Uterus eine oxytocinähnliche Tonussteigerung.

Und nun zu den eigenen Versuchen :

Geprüft wurde am KCl - Spasmus. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß alle Synthetika in Dosen von 0,5 - 2,0 mg / Bad einen maximalen spasmolytischen Effekt zeigten. Als Beispiel seien aufgeführt : Dolantin mit 1,0 mg / 12,0 ml Badflüssigkeit. (Abb. 17), Librium mit 2 mg / Bad (Abb. 18), Monzal mit 1 mg / Bad (Abb. 19) und Erantin mit 0,5 mg / Bad (Abb. 20).

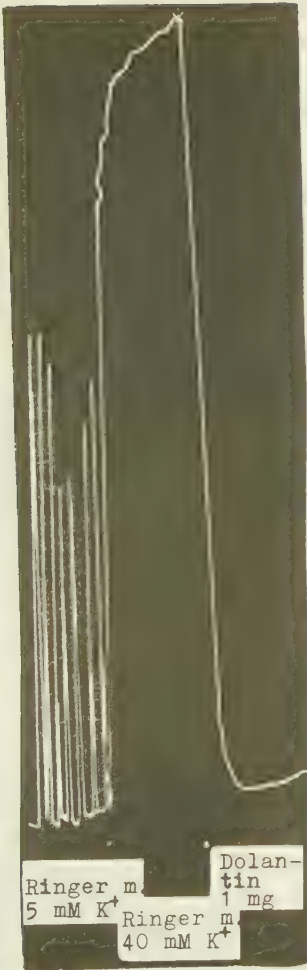


Abb. 17: Bei ↓ : Inkubation von 1 mg Dolantin und anschließendem sofortigen SpW von 100 %

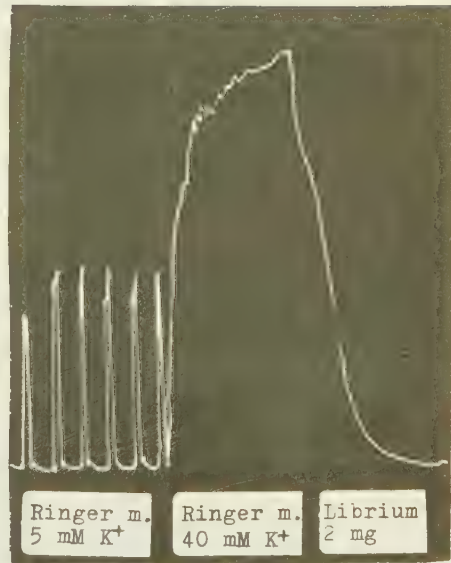


Abb. 18: Bei ↓ : Inkubation von 2 mg Librium mit anschließendem etwas verzögertem SpW von 100 %

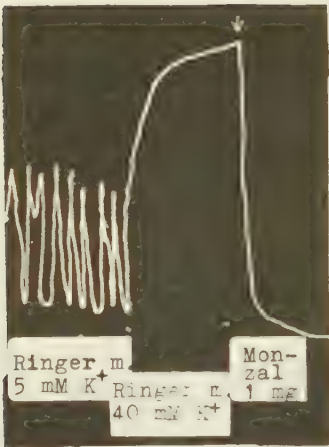


Abb. 19: Bei ↓ : Inkubation von 1 mg Monzal mit anschließendem sofortigen SpW von 100 %

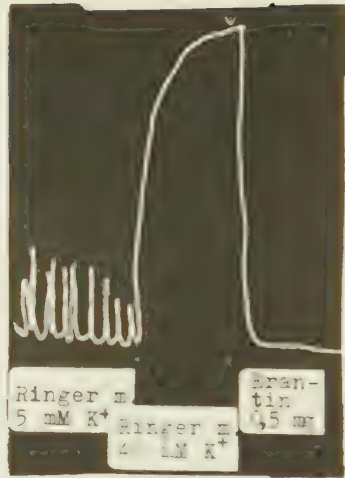


Abb. 20: Bei ↓ : Inkubation von 0,5 mg Erantim mit anschließendem sofortigen SpW von 100 %

3. VERSUCHE AM MEERSCHWEINCHENUTERUS IN SITU

a) Mit Pflanzenextrakten auf Spontanbewegung

Um die Wirkung von Pflanzenextrakten am Ganztier zu beobachten, hier nur in Bezug auf den Uterus, wurde an Meerschweinchen in Urethannarkose nach der weiter oben bereits beschriebenen Methode von ENGELHORN u. SCHMIDT (12) der Effekt von 0,5 ml Extrakt, in einer Zeit von 30 sec i. v. injiziert, registriert. Dabei zeigten *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* keine Wirkung. Die Spontankontraktionen wurden von der Injektion nicht beeinflusst. Als Beispiel sei Abb. 21 gezeigt.

Mentha piperita - Extrakt (0,5 ml und 1 ml i.v.) jedoch bewirkte eine sofort einsetzende Kontraktur mit Frequenzsteigerung. Nach etwa 15 min stellte sich ein niedrigeres Kontrakturniveau ein mit ziemlich gleichmäßiger Amplitude und Frequenz (erhöht) (Abb. 22)

Größere Extraktmengen hatten meist den Tod der Tiere zur Folge.

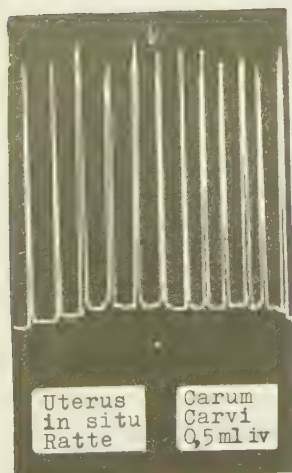


Abb. 21 : Bei ↓ : Injektion von 0,5 ml *Carum carvi* - Extrakt i. v. in 30 sec. Keine Wirkung.

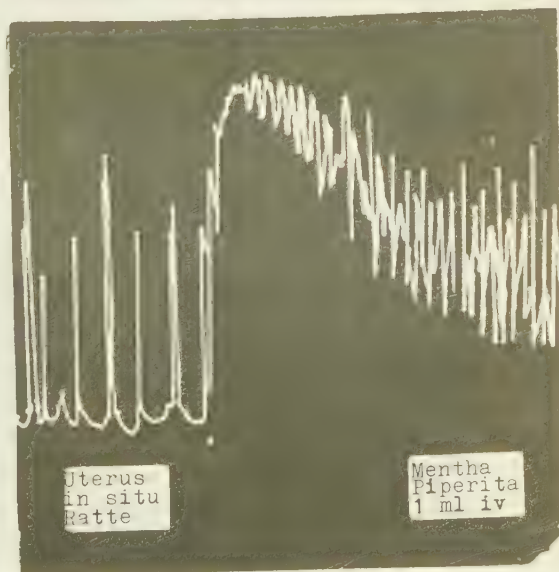


Abb. 22 : Bei ↓ : Injektion von 1 ml *Mentha piperita* - Extrakt i.v. in 30 sec. Anschließend Kontraktur. Nach etwa 15 min auf einem konst. Niveau verbleibend.

b) Mit Pflanzenextrakten am BaCl_2 - Spasmus

Der gewünschte Spasmus wurde durch Zugabe von 1 g BaCl_2 / 4 l Ringer-Spüllösung gesetzt. I. v. - Injektionen von *Lupinus angustifolius* - , *Carum carvi* - und *Coffea arabicum* - Extrakten blieben auch hier erfolglos. (z.B. Abb. 23)

Mentha piperita bewirkte noch eine Erhöhung der Kontraktur.

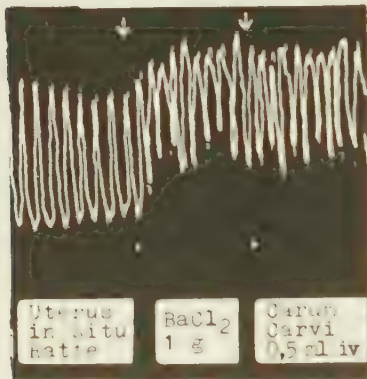


Abb. 23: Bei $\downarrow_2$: Injektion von 0,5 ml *Carum carvi* - Extrakt i.v. in 30 sec. Keine Wirkung

4. VERSUCHE AM ISOLIERTEN RATTENDARM

a) Mit Pflanzenextrakten am KCl - Spasmus

Zur Klärung der Frage, ob die genannten Pflanzenextrakte artspezifisch wirkten, oder nur einen auf alle glattemuskulären Organe spasmolytischen Effekt zeigten, dienten die nächsten Versuche am isolierten Rattendarm, wobei mit etwa 4 cm langen Dickdarmsstücken nach der oben beschriebenen JUNG'schen Methode verfahren wurde.

In diesem Zusammenhang sei auf MOGGIAN (44) verwiesen, der durch Versuche mit Lokalanästhetika auf uteruskontrahierende Mittel am isolierten Uterus und Darm von Ratte und Meerschweinchen zu dem Ergebnis kam, daß der Grad der potenzierenden Wirkung von Lokalanästhetika nicht von der Art des Kontraktionsmittels und des Anästhetikums, sondern vom Organ abhängt.

Wie bei den Versuchen am isolierten Uterus wurde auch hier die Kontraktur des Darmes durch Spülen mit 40 mM K^+ - Lösung gesetzt und anschließend versuchsweise mit Extrakten aus : *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* beläst. (Abb. 24,25,26,27)

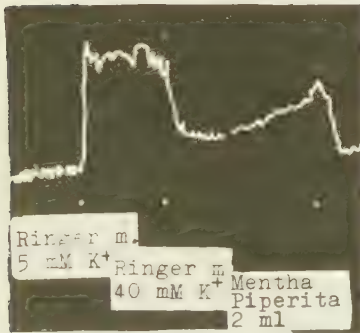


Abb. 24 : Bei $\downarrow$: Inkubation von 2 ml *Mentha piperita* - Extrakt. SpW = 75 % sofort, mit anschließendem Anstieg der Kontraktur. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K^+

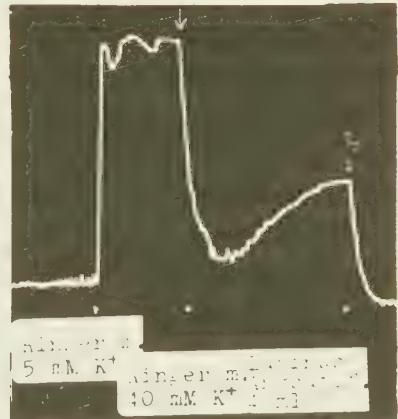


Abb. 25 : Bei $\downarrow$: Inkubation von 4 ml *Lupinus angustifolius* - Extrakt. SpW = 100 % sofort, mit anschließendem Tonus-Anstieg. Bei Sp : Spülen mit Ringer 5 mM K^+

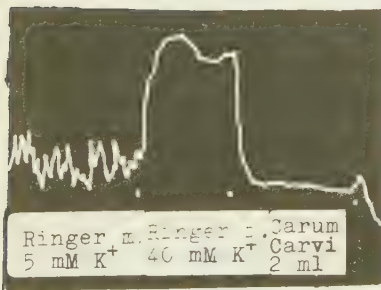


Abb. 26 : Bei $\downarrow$: Inkubation von 2 ml *Carum carvi* - Extrakt. SpW = 100 % sofort.



Abb. 27 : Bei $\downarrow$: Inkubation von 2 ml *Coffea arabicum* - Extrakt. SpW = 100 % sofort. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K^+

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine erschlaffende Wirkung oben-
genannter Extrakte am Darm zu beobachten war, daß diese aber im Vergleich
zu der am isolierten Uterus stärker und schneller zum Ausdruck kam. Auch
zeigte sich der Darm in seiner Motilität unempfindlicher gegenüber etwaigen
schädigenden Einflüssen der Extrakte, da die Spontankontraktionen selten ganz
zum Erliegen kamen und nach der Spülung mit einer 5 mM K^+ enthaltenden
Ringerlösung sofort wieder auftraten.

5. ÄTHERISCHE ÖLE, COFFEIN UND PHYTINSÄURE

a) Vorkommen und Wirkungsweise

Bis jetzt wurde die spasmolytische Eigenschaft von Pflanzenextrakten nur in
toto beobachtet, während die isolierten Inhaltsstoffe nicht näher beleuchtet
wurden. Der folgende Absatz dient der Wirkung ätherischer Öle, da ihnen die
Pflanzen einen Großteil ihrer seit langem bekannten vielseitigen Eigenschaften
verdanken. Dabei sei in besonderem auf die Inhaltsstoffe der wirksamsten Pflan-
zen nämlich von: *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*,
Carum carvi und *Coffea arabicum* verwiesen. (16, 17)

Zunächst einiges über ätherische Öle im allgemeinen (16, 17):

Die ätherischen Öle sind flüchtige, wenig wasserlösliche (1 Tr./200 ml H_2O),
ölrartige Pflanzenstoffe, die chemisch ein Gemisch darstellen. Die wichtigsten
Bestandteile sind: Kohlenwasserstoffe der Terpenreihe, Äther, Alkohole, Alde-
hyde, Ketone, Phenole und Phenoläther, Säuren, Ester, Lactone, Oxyde, N-
und S-haltige Bestandteile. Sie erniedrigen in kleinsten Mengen die Oberflächen-
spannung und haben keinen gemeinsamen Wirkungscharakter.

Zusammenfassung aller Wirkungsweisen:

1. Die meisten haben carminative Wirkung, was wahrscheinlich durch eine örtliche
Schleimhautreizung und folgenden Tonusanstieg des Magens verursacht wird.
2. Spasmolytische Wirkung
3. Hautreizung mit reflektorischer Gefäßerweiterung
4. Anästhetisch, lokalanästhetisch
5. Expektorierend, da die meisten ätherischen Öle durch die Lungen ausgeschieden
werden und einen Reiz auf die Bronchien ausüben mit anschließender vermehrter
Exkretion.

6. Diuretisch, da sie vielfach durch die Nieren ausgeschieden werden.

7. Reizung des Rückenmarks mit evtl. epileptiformen Krämpfen.

8. Geringe desinfizierende Wirkung

9. Abortive Wirkung

Bei Vergiftung treten Erbrechen, Durchfall, Blutdruckabfall, Nephritiden, Krämpfe und der Tod durch Coma auf.

Mentha piperita

ist ein Bastard zwischen *Mentha aquatica* und *Mentha spicata*, enthält das *Oleum Menthae piperitae*, das zu 50 - 86 % aus Menthol und zu 20 % aus Menthon besteht, außerdem noch Menthylacetat, Limonen, Menthofuran, O - freie Terpene, Carvon, Cineol und Dihydrocarveol. Es hat eine stark spasmolytische, außerdem cholagoge, antidiarrhoische und schwach entzündungshemmende Wirkung, findet Verwendung in der Pharmazie, Lebens- und Genußmittelindustrie, dient zur Aromatisierung von Zahnwässern- und Pasten, Hustensäften, Kaugummi, Zuckerlikören und alkoholischen Likören. Eine Vergiftung durch die Pflanze kommt kaum vor. Bei innerlicher Zufuhr großer Mentholgaben treten starke Entzündungserscheinungen des Magen-Darm-Traktes auf. Bei kleinen Kindern kann es nach Anwendung von Mentholalbe evtl. zu einem Glottisödem kommen (allergisch ?)

Lupinus angustifolius

enthält 1 - 1,5 % Alkaloide, deren verschiedene Wirkungsweise getrennt untersucht werden müßte, außerdem im Samen ca. 0,25 % Lupinidin = Spartein, das die glatte Muskulatur von Uterus und Darm erregt. Weitere Inhaltsstoffe sind: Alolupinin, Lupanin und Vemin, über deren Wirkung noch nichts bekannt ist. Vergiftungen findet man hauptsächlich beim Tier durch Lupinensamen unter der Bezeichnung "Lupinose". Dabei kommt es zu einer allgemeinen Stoffwechselvergiftung mit akuter gelber Leberatrophie und Ikterus. Die Ursache dieser Vergiftung ist nicht bekannt. Im tierexperimentellen Versuch fand man eine blutzuckersenkende Wirkung der Lupine. Arzneien von Lupinen und ihren Alkaloiden wurden bisher aber nicht verwendet.

Carum carvi

enthält das Oleum Carvi, darin als Hauptstoff und Geruchsträger 60 - 80 % Carvon und daneben 30 % an d - Limonen, Carveol, d - Dihydrocarveol, l - Neo - dihydrocarveol, l - Isodihydrocarveol, Methylalkohol, Acetaldehyd, Diacetyl und Furfural. Oleum carvi ist ein starkes Spasmolytikum, das bei spastischen Erscheinungen im Bereich des Magen - Darmes und der Gallenwege Anwendung findet. Äußerlich dient es zum Einreiben bei Rheuma, Pleuritis und in Bädern als Hautreizmittel. Außerdem wird es in der Genuß - und Nahrungsmittelindustrie, in der Pharmazie und zur Seifeparfümierung verwendet. Vergiftungen durch die Pflanze selbst sind kaum zu befürchten. Bei chronischem Mißbrauch kümmelhaltiger Liköre findet man degenerative Veränderungen wie bei anderen Alkoholabusus auch.

Coffea arabicum (40 , 16)

enthält als Hauptwirkstoff 0,8 - 2,43 % Coffein, daneben H_2S , Mercaptane, Sulfide, Acetaldehyd, Alkohole, Fettsäuren, Ester, Phenole und Phenoläther, Pyrazine, Pyrrole, Furanderivate und Naphthalin (Spaltprodukte, da die ursprünglichen aromatischen Bestandteile sehr unbeständig sind). Die Wirkung von Coffea arabicum beruht auf der des Coffeins. Coffein wirkt erregend auf das ZNS, verstärkt die motorischen Effekte der bedingten Reflexe und erleichtert höhere Gehirnfunktionen z. B. Kopfrechnen. Es wirkt auf das Atmungs- und Vasomotorenzentrum, indem es zu einer peripheren Gefäßdilatation führt (bessere Durchblutung von Herz, Gehirn und Niere). Auf die Bronchialmuskulatur wirkt es erschlaffend, auf die Niere diuretisch, auf die Magenschleimhaut sekretionsfördernd und auf die Darmmuskulatur erregend. Wegen seiner verschiedenen Eigenschaften findet es vielfache Anwendung, so als Leistungsstimulans, gefäßerweiternd bei Migräne, als Saftlocker in der Magendiagnostik, als Diuretikum und als Genußmittel in Kaffee, Tee, Coca-Cola und Mokka. Coffein macht keine chronische Vergiftung und keine Gewöhnung.

b) Versuche am KCl - Spasmus des isolierten Rattenuterus.

Die Versuche erfolgten u. a. mit den Inhaltsstoffen, die für die Wirkungsweise von *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* eine wesentliche Rolle spielten. Nach der Methode von JUNG wurden am isolierten Rattenuterus Menthol, Thymol, Carvon, Borneol, Cineol, Campher, Oleum Geranii, Oleum Citronelli, Coffein pur und Phytinsäure geprüft.

Menthol, in Dosen von 0,2 mg, 0,4 mg und 0,8 mg in 12,0 ml Badflüssigkeit inkubiert, zeigten eine Dosiswirkungsabhängigkeit. Sichtbare Spasmolyse (61 %) erfolgte bei Inkubation von 0,4 mg / Bad (Abb. 28)

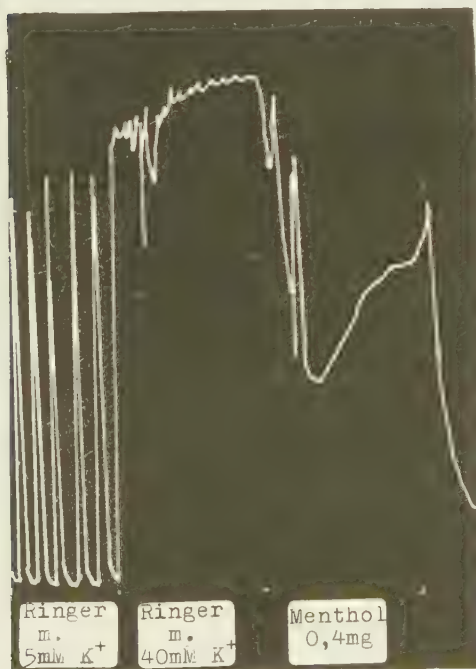


Abb. 28 : Bei ↓ : Inkubation von 0,4 mg Menthol.
Nach 3 min SpW = 61 %, anschließend wieder Anstieg
der Kontraktur. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K⁺

Thymol, in einer Dosis von 5 mg / Bad, ergab eine sofortige spasmolytische Wirksamkeit von 100 %. Nach dem Spülen mit Normalringerlösung kontrahierte sich jedoch der Uterus nicht mehr spontan. (Abb. 29)

Carvon, in einer Dosierung von 3 mg / Bad erreichte eine sofortige spasmolytische Wirksamkeit von 100 %. Auch hier war die Schädigung der Uterus-Muskulatur so groß, daß auch nach fortlaufender Durchspülung mit Normalringerlösung keine Spontankontraktionen auftraten. (Abb. 30)

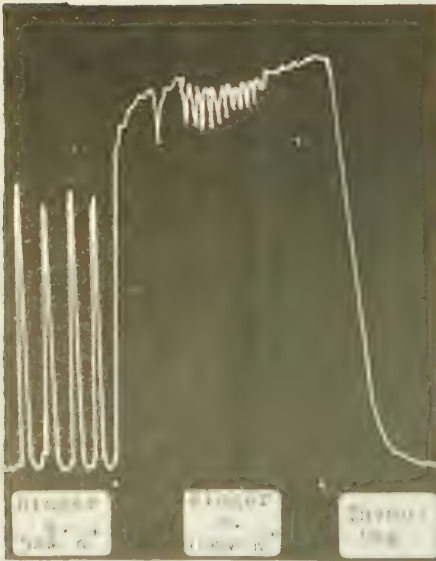


Abb. 29 : Bei ↓ : Inkubation von 5 mg Thymol. SpW = 100 %. Keine Spontankontraktionen nach Spülen.

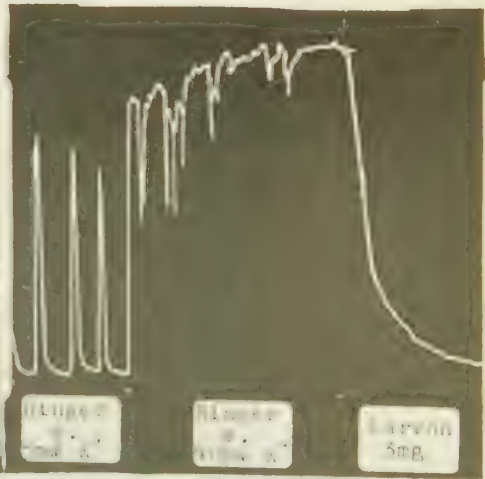


Abb. 30 : Bei ↓ : Inkubation von 3 mg Carvon. SpW = 100 %. Keine Spontankontraktionen nach Spülen.

Inkubation von 5 mg Borneol pro Bad zeigte kaum einen sichtbaren spasmolytischen Effekt, während bei 10 mg die spasmolytische Wirksamkeit 100 % betrug. Anschließend ebenfalls keine Spontankontraktionen mehr (Abb. 31)

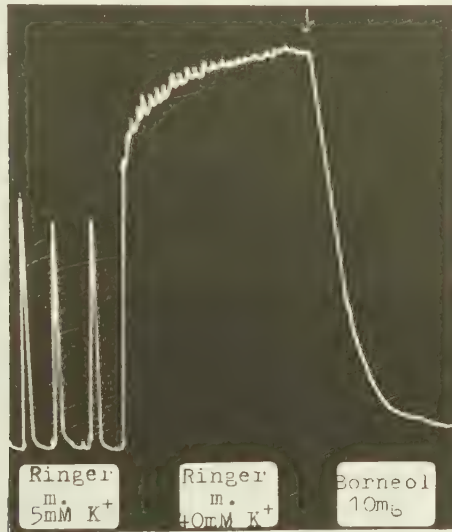


Abb. 31 : Bei ↓ : Inkubation von 10 mg Borneol. SpW = 100 %. Keine Spontankontraktionen.

Cineol , in einer Dosierung von 1 mg und 3 mg / Bad, zeigte eine geringe spasmolytische Wirkung , die bei Inkubation von 5 mg auf 100 % anstieg. Nach Spülen mit Normalringerlösung erfolgten sofort spontan-rhythmische Kontraktionen. (Abb. 32)

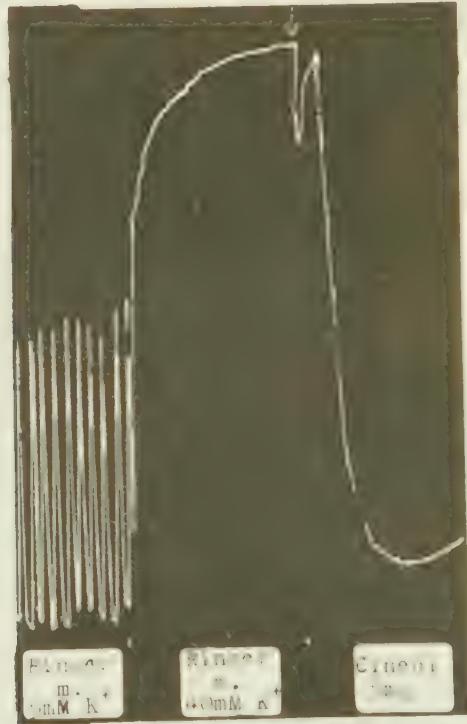


Abb. 32 : Bei ↓ : Inkubation von 5 mg Cineol.
SpW = 100 % . Anschließend spontane Kontraktionen.

Campher , 0,35 mg in Alkohol (96 %) pro Bad,ergab nach 10 min eine spasmolytische Wirksamkeit von 60 %. Nach dem Spülen mit Normalringer-Lösung traten tetanische Kontraktionen auf. (Abb. 33)

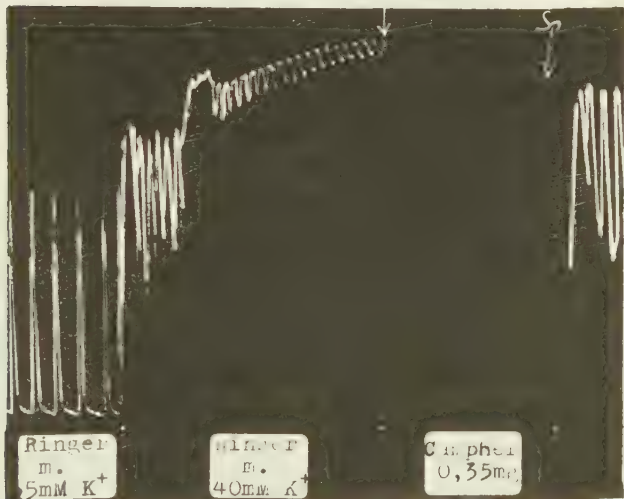


Abb. 33 : Bei ↓ : Inkubation von 0,35 mg Campher (in Alkohol). Nach 10 min SpW = 60 %. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mMK⁺ und anschließenden tetanischen Kontraktionen .

Oleum Geranii, 3 mg / Bad, hatte eine spasmolytische Wirksamkeit von 100 % zur Folge. Nach Spülen mit Normalringerlösung traten nur zögernd Spontankontraktionen auf. (Abb. 34)

Oleum Citronelli, in einer Dosis von 4 mg / Bad erreichte nur eine geringe Spasmolyse. 10 mg ergaben eine spasmolytische Wirksamkeit von 100 %. Bald nach Spülen mit Normalringerlösung erfolgten Spontankontraktionen. (Abb.35)



Abb. 34: Bei ↓ : Inkubation von 3 mg Oleum Geranii. SpW = 100 %. Zögernde Spontankontraktionen.



Abb. 35: Bei ↓ : Inkubation von 10 mg Oleum Citronelli. SpW = 100 %. Baldige Spontankontraktionen.

Coffein pur , in einer Dosis von 5 mg / Bad , zeigte kaum einen spasmolytischen Erfolg. 25 mg bewirkten eine spasmolytische Wirksamkeit von 100 % . Auch hier kam es nach Spülen mit Normalringerlösung nur zögernd zu Spontankontraktionen .

(Abb. 36)



Abb. 36: Bei ↓ : Inkubation von 25 mg Coffein pur. SpW = 100 % . Zögernde Spontankontraktionen .

Die Phytinsäure (59, 32) ist der Hexaphosphorsäureester des myo-Inosits. Inosit und Phytin (Kalzium - Magnesiumsalz der Phytinsäure) findet man in der Natur in Blättern, Wurzeln, Knollen und Samen der Pflanzen als Begleiter der Monosen, besonders in grünen Schnittbohnen, Erbsen, Nußblättern und Pilzen. Auch in den Erythrocyten von Vögeln wurde Inosit gefunden; für Hefe und andere Mikroorganismen ist er ein notwendiger Wachstumsfaktor. Bei Mäusen und Ratten sind bei Inositmangel Ausfallerscheinungen beobachtet worden.

Das Phytin wird als Arzneimittel aus der Knolle von *Dahlia variabilis* hergestellt. In letzter Zeit befassen sich mehrere Arbeiten mit der Frage nach der Rolle der Phytinsäure im Stoffwechsel der Pflanze.

Als Inhaltsstoff verschiedener Pflanzen interessierte hier die Phytinsäure bezüglich ihrer spasmolytischen Eigenschaft. 0,1 ml Phytinsäure / 12,0 ml Bad am durch 40 mMK⁺ erregten isolierten Rattenuterus zeigte eine sofortige spasmolytische Wirksamkeit von 33 % (Abb. 37)



Abb. 37 : Bei ↓ : Inkubation von 0,1 ml Phytinsäure. SpW = 33 %. Nach Spülen mit Normalringerlösung keine Spontanaktivität des Organs.

Trotz des Gehaltes an Phytinsäure von *Dahlia variabilis* und *Pisum sativum*, konnte ihre erschlaffende Wirkung durch Versuche mit Extrakten dieser Pflanzen nicht nachgewiesen werden.

6. PISUM SATIVUM

Schon bei Versuchen verschiedener Pflanzenextrakte am isolierten Uterus_x fiel die eigenartige Wirkung des Pisum sativum - Extraktes auf. Seine Inkubation am sich spontan kontrahierenden Organ hatte, im Gegensatz zu allen anderen Pflanzen - die entweder gar keine Wirkung auf die Motilität ausübten , oder diese sogar hemmten - eine spastische Kontraktur zur Folge, die nach mehrmaligem Spülen mit Normalringerlösung nur schwer zu lösen war. (Abb. 38)

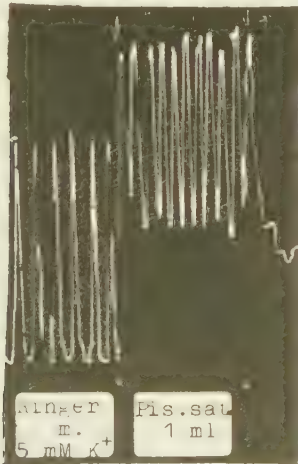


Abb. 38 : Bei ↓ : Inkubation von 1 ml Pisum sativum - Extrakt mit folgenden spastischen , regelmäßigen Kontraktionen. Bei Sp : Spülen mit Ringer mit 5 mM K^+ . Zögernde Lösung der Kontraktur.

Dies schien in starkem Widerspruch zu dem bekannten Gehalt der Erbse an spasmolytisch wirksamer Phytinsäure und den Versuchsergebnissen von SEMM (55) zu stehen. Aus diesem Grunde wurde versucht, unter den bisher verwendeten Versuchsbedingungen (im Gegensatz zu SEMM mit Ringer - statt Tyrode-Lösung) , eine durch 1 I. E. Oxytocin gesetzte Kontraktur mit Pisum sativum - Extrakt wenigstens teilweise zu lösen, was auch gelang. (Abb. 39)



Abb. 39 : Bei ↓ : Inkubation von 1 I.E. Oxytocin mit folgender Kontraktur- und Frequenzsteigerung. Bei ↓ 2 : Inkubation von 0,5 ml Pisum sativum - Extrakt. Erfolg : Senkung des Kontrakturniveaus, Frequenzverminderung.

Dieses Ergebnis gab Veranlassung, den Grund für das eigenartige Verhalten des Erbsen-Extraktes in der Kalium-Kontraktur und der unterschiedlichen Zusammensetzung von Tyrode- und Ringer-Lösung zu suchen. Denn, weitere Versuche ergaben, daß ein in Tyrodelösung hängendes isoliertes Uterushorn durch Inkubation von *Pisum sativum* - Extrakt nicht erregt wurde und eine durch 10, 15 und 20 mM⁺ gesetzte Kontraktur in Tyrode- und Ringerlösung durch *Pisum sativum* keine spasmolytische Wirksamkeit erfuhr. Da die Ringer- im Gegensatz zur Tyrodelösung alle Salze und besonders Glucose in höherer Prozentualität enthält und deshalb auch eine Spontanaktivität isolierter Organe bewirkt, ist leicht zu verstehen, daß die in einer Pflanze enthaltenen Salze bei Verwendung von Ringerlösung eher einen Additionseffekt zur Folge haben, als bei der von Tyrodelösung. Mit dieser Überlegung läßt sich vielleicht die Wirkung von *Pisum sativum* - Extrakt als " Salz - Effekt " erklären.

III. DISKUSSION

Der Sinn der Versuche dieser Arbeit bestand darin, aus 33 verschiedenen Pflanzenextrakten diejenigen mit einer spasmolytischen Wirkung herauszufinden. Die verhältnismäßig großen Mengen an Pflanzenextrakten, eine Diskrepanz zwischen Inkubations- und Badvolumen, waren nötig, um überhaupt eine Wirkungsweise zu erkennen (Vergleichsversuche mit gleichen Mengen Aqua dest. wurden immer gemacht). Da es sich bei den Extrakten um ganz einfache Wasserauszüge handelte, wobei in 200 ml H_2O höchstens 1 Tropfen eines oder mehrerer ätherischer Öle, wahrscheinlich die wirksamsten Faktoren, enthalten ist, waren solche Mengen nötig. Es könnte Aufgabe weiterer Versuche sein, durch chemische Auszugsmethoden andere wirksame Stoffe der Pflanzen getrennt zu isolieren und zu prüfen. Auch der Grad und die Steilheit der Wirkungsabhängigkeitskurven, erhalten durch eine genügende Anzahl an Versuchen mit den wirksamsten Extrakten, würde die Art der Wirkung auf isolierte Organe klären helfen. Die Versuche am Ganztier betreffend, könnte die Anwendung konzentrierterer Pflanzenextrakte und spezifischer Inhaltsstoffe unter Registrierung von Atmung, Blutdruck und EKG vielleicht interessante Ergebnisse bringen.

Tab. 1 Isolierter Rattenuterus : Alle Pflanzenextrakte am KCl - Spasmus

Pflanzenextrakte aus	Verdünnung	natürl. PH	mM K ⁺	ml/Bad	SpW %/t
FAM. LILIACEAE					
1. <i>Allium cepa</i> Knolle	1 : 1	5,0	40	1 ml 2 ml 4 ml	Ø Ø Ø
FAM. GRAMINEAE					
2. <i>Avena sativa</i> Samen	1 : 2	6,0	40	4 ml	Ø
3. <i>Hordeum vulgare</i> Frucht	1 : 2	6,1	40	4 ml	Ø
4. <i>Zea mays</i> Samen	1 : 2	6,1	40	2 ml 4 ml	(+) (+)
5. <i>Panicum miliaceum</i> Samen	1 : 2	6,4	40	4 ml	Ø
FAM. PAPAVERACEAE					
6. <i>Papaver somniferum</i> Frucht	1 : 2	6,8	40	2 ml 4 ml	Ø (+)
FAM. PAPILIONACEAE					
7. <i>Pisum sativum</i> grüne getrocknete Frucht	1 : 4	6,1	40	1 ml 2 ml 4 ml	Ø Ø Spasmus Ø "
8. <i>Phaseolus vulgaris</i> Frucht	1 : 1	5,8	40	4 ml	Ø
9. <i>Lupinus angustifolius</i> Staupe	1 : 2	5,0	40	1 ml 2 ml 4 ml	27 % 39 % 80 %
FAM. UMBELLIFERAE					
10. <i>Carum carvi</i> Samen	1 : 4	6,5	40	1 ml 2 ml 4 ml	38 % 100 % 100 %
FAM. RUBIACEAE					
11. <i>Coffea arabicum</i> ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6	40	1 ml 2 ml 4 ml	Ø (+) 70 %

Forts. v. Tab. 1

Pflanzenextrakte aus	Verdünnung	natürl. pH	mMK ⁺	ml / Bad	SpW % / t
FAM. SOLANACEAE					
12. <i>Solanum tuberosum</i> Knolle	1 : 1	5,7	40	1 ml 2 ml 4 ml	Ø Ø (+)
13. <i>Solanum tuberosum</i> grüne Frucht	1 : 1	5,7	40	2 ml 4 ml	Ø (+)
14. <i>Solanum tuberosum</i> Keim	1 : 1	6,1	40	4 ml	Ø
15. <i>Solanum lycopersicum</i> Frucht	1 : 1	4,2	40	4 ml	Ø
FAM. COMPOSITAE					
16. <i>Helianthus annuus</i> Samen	1 : 3	6,2	40	2 ml 4 ml	Ø Ø
17. <i>Absinthum vulgaris</i> grüne Blätter	1 : 3	6,8	40	4 ml	Ø
18. <i>Calendula officinata</i> grüne Blätter	1 : 2	5,9	40	4 ml	Ø
19. <i>Trifolium repens</i> grüne Blätter	1 : 3	5,6	40	4 ml	Ø
20. <i>Dahlia variabilis</i> Knolle	1 : 1	5,6	40	4 ml	Ø
21. <i>Scorconera hispanica</i> Wurzel	1 : 2	5,7	40	4 ml	Ø
22. <i>Taraxum officinale</i> Staupe	1 : 2	6,0	40	4 ml	Ø
FAM. MUSACEAE					
23. <i>Musa paradisica</i> Frucht	1 : 1	5,1	40	4 ml	Ø
FAM. BETULACEAE					
24. <i>Betula alba</i> grüne Blätter	1 : 3		40	4 ml	(+)
FAM. CRUCIFERAE					
25. <i>Sinapis nigra</i> Samen	1 : 4	5,3	40	4 ml	Ø
26. <i>Brassica napus</i> Samen	1 : 3	5,3	40	2 ml 4 ml	(+) (+)

Forts. v. Tab. 1

Pflanzenextrakte aus	Verdünnung	natürl. P _H	mMK ⁺	ml / Bad	SpW %/t
FAM. LABIATAE					
27. Thymus vulgaris grüne Blätter	1 : 3	6,7	40	4 ml	Ø
28. Mentha piperita grüne Blätter	1 : 2	6,4	40	1 ml 2 ml 4 ml	Ø 23 % 52 %
29. Melissa officinata grüne Blätter	1 : 2	6,7	40	4 ml	Ø
FAM. CHENOPODIACEAE					
30. Beta vulgaris Samen	1 : 3	7,0	40	4 ml	Ø
31. Spinacea oleracea Samen	1 : 3	6,6	40	4 ml	Ø
FAM. ROSACEAE					
32. Pirus malus Schale	1 : 1	3,6	40	2 ml 4 ml	(+) (+)
33. Pirus malus Frucht	1 : 1	3,8	40	2 ml 4 ml	(+) (+)

Tab. 2 Isolierter Rattenuterus : Synthetika am KCl - Spasmus

Synthetikum	Dosis	mMK ⁺	SpW %/t
a) Dolantin	0,5 mg	40	Ø
	1,0 mg	40	100 %
	10,0 mg	40	100 %
b) Librium	1,0 mg	40	40 %
	2,0 mg	40	100 %
c) Monzal	1,0 mg	40	100 %
d) Erantín	0,5 mg	40	100 %
	1,0 mg	40	100 %
	1,5 mg	40	100 %

Tab. 3 Isolierter Rattenuterus : Ätherische Öle, Coffein und Phytinstäure am KCl - Spasmus

Ätherisches Öl	Dosis	mMK ⁺	SpW %/t
a) Menthol	0,2 mg	40	∅
	0,4 mg	40	61 %
	0,8 mg	40	100 %
b) Thymol	5,0 mg	40	100 %
c) Carvon	1,0 mg	40	90 %
	3,0 mg	40	100 %
d) Borneol	5,0 mg	40	(+)
	10,0 mg	40	100 %
e) Cineol	1,0 mg	40	∅
	3,0 mg	40	∅
	5,0 mg	40	100 %
f) Campher (in Alkohol)	0,35 mg	40	60 %
g) Oleum Geranii	3,0 mg	40	100 %
	6,0 mg	40	100 %
h) Oleum Citronelli	4,0 mg	40	33 %
	10,0 mg	40	100 %
i) Coffein pur	5,0 mg	40	(+)
	25,0 mg	40	100 %
	50,0 mg	40	100 %
k) Phytinstäure	0,1 ml	40	35 %

Tab. 4 Isolierter Rattenuterus : Pflanzenextrakte am BaCl₂ - Spasmus

Pflanzenextrakt aus	Verdünnung	natürl. pH	mg BaCl ₂	ml / Bad	SpW %/t
a) Mentha piperita grüne Blätter	1 : 2	6,4	4,0 mg	4 ml	72 %
b) Lupinus angustifolius Staupe	1 : 2	5,0	4,0 mg	4 ml	58 %
c) Carum carvi Samen	1 : 4	6,5	4,0 mg	2 ml	62 %
d) Coffea arabicum ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6	4,0 mg	4 ml	35 %

Tab. 5 Isolierter Rattenuterus : Pflanzenextrakte am Acetylcholin - Spasmus

Pflanzenextrakt aus	Verdünnung	natürl. P _H	γ Ach	ml / Bad	SpW %/ t
a) <i>Mentha piperita</i> grüne Blätter	1 : 2	6,4	100 γ	2 ml	50 %
b) <i>Lupinus angustifolius</i> Staupe	1 : 2	5,0	100 γ	2 ml	100 %
c) <i>Carum carvi</i> Samen	1 : 4	6,5	100 γ	2 ml	(+)
d) <i>Coffea arabicum</i> ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6	100 γ	2 ml	76 %

Tab. 6 Isolierter Rattenuterus : Pflanzenextrakte auf Spontanbewegung

Pflanzenextrakt aus	Verdünnung	natürl. P _H		ml / Bad	SpW %/ t
a) <i>Mentha piperita</i> grüne Blätter	1 : 2	6,4		2 ml 4 ml	Ø 93 %
b) <i>Lupinus angustifolius</i> Staupe	1 : 2	5,0		2 ml	100 %
c) <i>Carum carvi</i> Samen	1 : 4	6,5		2 ml	100 %
d) <i>Coffea arabicum</i> ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6		2 ml	(+)
e) <i>Pisum sativum</i> grüne getrocknete Frucht	1 : 4	6,1		0,5 ml 1 ml 2 ml 4 ml	Ø Spasmus Ø " Ø " Ø "

Tab. 7 Rattenuterus in situ : Pflanzenextrakte auf Spontanbewegung

Pflanzenextrakt aus	Verdünnung	natürl. P _H		ml i. v.	SpW %/ t
a) <i>Mentha piperita</i> grüne Blätter	1 : 2	6,4		0,5 ml	Ø Spasmus
b) <i>Lupinus angustifolius</i> Staupe	1 : 2	5,0		0,5 ml	Ø
c) <i>Carum carvi</i> Samen	1 : 4	6,5		0,5 ml	Ø
d) <i>Coffea arabicum</i> ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6		0,5 ml	Ø

Tab. 8 Rattenuterus in situ : Pflanzenextrakte am BaCl_2 - Spasmus

Pflanzenextrakte aus	Verdünnung	natürl. pH	g BaCl_2 / Spüllösung	ml i.v.	SpW %/t
a) <i>Mentha piperita</i> grüne Blätter	1 : 2	6,4	1,0 g	0,5 ml	∅
b) <i>Lupinus angustifolius</i> Staupe	1 : 2	5,0	1,0 g	0,5 ml	∅
c) <i>Carum carvi</i> Samen	1 : 4	6,5	1,0 g	0,5 ml	∅
d) <i>Coffea arabicum</i> ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6	1,0 g	0,5 ml	∅

Tab. 9 Isolierter Rattendarm : Pflanzenextrakte am KCl - Spasmus

Pflanzenextrakt aus	Verdünnung	natürl. pH	mMK ⁺	ml / Bad	Spw %/t
a) <i>Mentha piperita</i> grüne Blätter	1 : 2	6,4	40	2 ml	75 %
b) <i>Lupinus angustifolius</i> Staupe	1 : 2	5,0	40	4 ml	100 %
c) <i>Carum carvi</i> Samen	1 : 4	6,5	40	2 ml	100 %
d) <i>Coffea arabicum</i> ungebrannte Bohnen	1 : 3	5,6	40	2 ml	100 %

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Einführung wird eine kurze Darstellung der wichtigsten Versuche am Uterus und ihrer geschichtlichen Entwicklung gebracht. Dann folgt eine Schilderung einiger auf die Arbeit hinweisender Untersuchungsergebnisse. Dabei werden die Versuche von SEMM (54, 55) über Vorkommen und Wirkung der Phyto-Oxytocinase an Pflanzenreich und Untersuchungen von JUNG (24, 25, 26) über die Erregungsphysiologie der Uterusmuskulatur besonders erwähnt.

Daran schließt sich die Beschreibung der in der Arbeit angewandten Versuchsmethoden an. Zuerst die Pflanzenextraktgewinnung aus Trockenfrüchten bzw. grünen Blättern und sehr wasserhaltigen Früchten nach SEMM (55), dann die von JUNG (26) beschriebene Methode für Versuche am isolierten Rattenuterus, bei der im Gegensatz zum Oxytocinversuch von SEMM (55) nicht Tyroden-, sondern eine nach Menge an Inhaltsstoffen genau definierte Ringerlösung verwendet wird.

Durch eine Ringerlösung, in der der K^+ - Anteil auf 40 mM zu Ungunsten des Na^+ erhöht wird, geht der im Versuch befindliche Muskelstreifen in eine tetanische Kontraktur über, an der anschließend verschiedene Pflanzenextrakte auf ihre spasmolytische Eigenschaft geprüft werden. Die spasmolytische Wirksamkeit " SpW % " einer Substanz wird aus dem prozentualen Anteil errechnet, um den sich die Kontrakturmöhe " K " (= 100 gesetzt) nach erfolgter Spasmolyse vermindert.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird die Versuchsmethode am Meerschweinchenuterus in situ nach ENGELHORN u. SCHMIDT (12) beschrieben, bei der man eine Dauerkontraktur des Organs durch Zusatz von 1 g $BaCl_2$ / 4 ml Ringer - Spüllösung erzielt und die Spasmolysefähigkeit bestimmter Extrakte prüft, die, je 0,5 ml, in die vena jugularis injiziert werden.

Anschließend werden die Ergebnisse der Versuche am isolierten Rattenuterus beschrieben. Am durch 40 mM K^+ erregten Organ prüft man 33 Extrakte verschiedener Pflanzen auf ihre spasmolytische Eigenschaft (Tabelle 1), wobei 29 nur einen geringen oder gar keinen Effekt zeigen. Die vier Auszüge aus *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* fallen durch ihre erschlaffende Wirkung auf. Aus diesem Grunde werden sie für weitere Versuche verwendet, um die Frage nach einer eventuellen Art - bzw. Wirkungsspezifität zu klären. Zuerst werden die Versuchsergebnisse auf Spontanbewegung

beschrieben, wobei es nur bei *Carum carvi* sofort und bei *Lupinus angustifolius* erst nach etwa 2 min zum Sistieren der Uterusbewegung kommt. (Tab. 6)

Am Acetylcholinspasmus zeigen zwar alle vier Extrakte eine mehr oder minder starke Spasmolysefähigkeit, die sich aber bei jeder Substanz in Art und Größe von der an der KCl - Kontraktur beobachteten unterscheidet (Tab. 5) .

Auch am BaCl_2 - Spasmus findet man eine spasmolytische Wirksamkeit aller vier Extrakte (Tab. 4) , die sich aber wieder nicht mit der an der KCl - und Acetylcholin- Kontraktur gefundenen vergleichen lässt, folglich scheint die spasmolytische Wirksamkeit dieser vier Extrakte von der die Kontraktur auflösenden Substanz abzuhängen .

Bei vier bekannten Synthetika, nämlich Dolantin, Librium, Monzal und Erantín, die zum Vergleich am KCl - Spasmus des isolierten Uterus geprüft werden, findet man einen maximalen spasmolytischen Effekt (Tab. 2) . Zuerst wird noch auf die diese Synthetika betreffenden Versuchsergebnisse einiger Autoren hingewiesen .

Da Versuche *in vitro* allein nicht befriedigen, werden nun noch einige Untersuchungen am Meerschweinchen *in situ* beschrieben. Die vier am isolierten Organ so vielversprechenden Extrakte aus *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* enttäuschen hier. Nur *Mentha piperita* zeigt am Versuch bei Spontanbewegung überhaupt eine Wirkung und zwar eine kontrakturfördernde, wobei die Kontraktionen des Uterus konstant auf einem erhöhten Niveau verbleiben (Tab. 7) .

Auch am BaCl_2 - Spasmus findet sich kein befriedigendes Ergebnis, durch *Mentha piperita* wird die gesetzte Kontraktur noch erhöht (Tab. 8) .

Wirken die vier interessantesten Pflanzenextrakte organspezifisch ? Diese Frage kann auf Grund weiterer Ergebnisse aus Versuchen am isolierten, durch KCl erregten , Rattendarm verneint werden. Alle vier Auszüge besitzen die Fähigkeit eine KCl - Kontraktur des Darmes zu lösen (Tab. 9) . Die erschlaffende Wirkung zeigt sich im Gegensatz zum isolierten Uterus schneller und stärker, auch die Empfindlichkeit gegenüber schädigenden Inhaltsstoffen der Extrakte scheint geringer zu sein .

Nach Prüfung der Totalauszüge von Pflanzen werden nun bestimmte Inhaltsstoffe, wie ätherische Öle, Coffein und Phytinsäure hinsichtlich ihrer spasmolytischen Eigenschaft untersucht. Zuvor wird noch über Vorkommen, Zusammensetzung und Wirkungsweise von *Mentha piperita*, *Lupinus angustifolius*, *Carum carvi* und *Coffea arabicum* berichtet. Die Versuche am KCl - Spasmus des isolierten Rattenuterus zeigen, daß alle interessierenden ätherischen Öle, Coffein pur und Phytinsäure, auf deren Vorkommen näher eingegangen wird, eine starke spasmolytische Wirksamkeit besitzen (Tab. 3). Ein besonderes Kapitel ist *Pisum sativum* gewidmet, das durch seinen Oxytocin - abbauende und uterusrelaxierende Wirkung bei Versuchen von SEMM (55) auffiel. Im Gegensatz zu SEMM, der Tyrodelösung als Muskelbad verwendete, wird hier kein erschlaffender, sondern ein kontrakturfördernder Faktor im *Pisum sativum* gefunden, was man nach mehreren Versuchen wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung von Tyrode - und Ringerlösung mit dem Begriff des "Salzeffektes" zu erklären versucht. Alle Ergebnisse dieser Arbeit sind in den Tabellen 1 bis 9 zusammengefaßt.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANTONOPOULOS, D., u. SOURAS, S., Zbl. Gynäk. 79, 1237 - 1241, 1957
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dolantin auf die Uterus-
muskulatur von Schafen und Ziegen
2. BERGER, E. u. MARSHALL, J., M., Amer. J. Physiol. 201, 931 - 934, 1961
Interactions of oxytocin, potassium and calcium in the rat uterus
3. BERGER, M., Gynaecol. (Basel) 151, 292 - 299, 1961
Die Wirkung von Librium in hoher Dosierung auf den Uterus
4. BERGER, M., Bibl. gynaec. 27, 3 - 39, Karger, Basel/New York, 1963
Relaxation und Sedation des menschlichen Uterus
5. BIEHLER, W., Arch. exp. Path. u. Pharmak., 178, 101 - 103, 1935
Bemerkung zu der Mitteilung von von Issekutz, Leinzinger und von von Issekutz jun.:
"Oberflächenaktivität und spasmolytische Wirkung."
6. BROCK, N., LORENZ, D. u. BARTLING, H., Arch. exp. Path. u.
Pharmak. 215, 512 - 524, 1952
Beiträge zur quantitativen Auswertung von Arzneimitteln
7. BURN, H., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1957
The Principles of Therapeutics
8. CSAPO, A. u. GERGELY, I., Nature (Lond.) 166, 1078 - 1079, 1950
Energetics of uterine Muscle Contraction
9. CSAPO, A. u. CORNER, G. W., Science 117, 162 - 164, 1953
The Effect of Estrogen on the Isometric Tension of Rabbit Uterine Strips
10. DANIEL, E., E., Canad. J. Biochem. 38, 1327 - 1362, 1960
The activation of various types of uterine muscle during stretch-induced contractions
11. EMBREY, M., P., J. Obstet. (Lond.) 65, 531 - 535, 1958
The effect of acetylcholine on the intact human uterus
12. ENGELHORN, R. u. SCHMIDT, L., Arzneim.-Forsch. 6, 454 - 457, 1956
Vergleichende Untersuchungen über Atropin, Papaverin und 1 (3,4 - Dimethoxyphenyl)-
1 - dimethylamino-4-phenylbutanhydrochlorid
13. FLECKENSTEIN, A., (Monographie) Springer-Verlag, 1955
Der K^+ - und Na^+ -Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv
14. FRANZ, K., Z. Gebh. u. Gynäk. 53, 361 - 410, 1904
Studien zur Physiologie des Uterus
15. FROMMEL, R., Z. Gebh. u. Gynäk. 8, 205 - 233, 1882
Über die Bewegungen des Uterus
16. GADDUM, I. H., Pharmakologie, 1952
17. GRESSNER, O., Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa II, 343 - 360, 1953
18. HASSELBACH, W. u. LEDERMAIR, Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 532 - 542, 1958
Der Kontraktionscyclus der isolierten contractilen Strukturen der Uterusmuskulatur
und seiner Besonderheiten

19. HUSSING, H., H., Handbuch der experimentellen Pharmakologie 13, 193-195, 1960
The alkalimetal ions in isolated systems and tissues
20. JUNG, H., Pflügers Arch. ges. Physiol. 263, 427 - 438, 1956
Über den Einfluß der Oestrogene und Gestogene auf die Aktionspotentiale und die Erregungsbildung des Uterus
21. JUNG, H., Z. Gebh. u. Gynäk. 147, 51 - 81, 1956
Erregungsleitung und Erregungsbildung am Uterus
22. JUNG, H., Arch. Gynäk. 190, 194 - 206, 1957
Über den Wirkungsmechanismus des Oxytocins
23. JUNG, H., Fortschr. d. Gebh. u. Gynäk. 7, 4 - 14, 1958
Über die Elektrophysiologie der Uterusmuskulatur
24. JUNG, H., Arch. Gynäk. 192, 96 - 108, 1959
Der Einfluß veränderter extracellulärer K^+ - Konzentration auf das Ruhepotential und die Motilität des Uterus
25. JUNG, H., Arch. Gynäk. 193, 335 - 336, 1959
Die Bedeutung des Membranpotentials der Uterusmuskulatur für die Erregung und Erregbarkeit
26. JUNG, H., Klin. Wschr. 38, 868 - 874, 1960
Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uteruskontraktion. Mit einer vergleichenden Untersuchung über die Stellung des Uterus zu anderen Muskeln
27. JUNG, H., Klin. Wschr. 39, 1169 - 1174, 1961
Zur erregungsphysiologischen Steuerung des Uterusmuskels durch Oestradiol, Oestron und Oestriol
28. JUNG, H., Arzneim.-Forsch. 12, 430 - 431, 1962
Eine neue Methode zur Testung spasmolytischer Substanzen
29. JUNG, H., Gebh. u. Frauenheilk. 22, 635 - 648, 1962
Wirkungsweise und Anwendung spasmolytischer Substanzen
30. JUNG, H., Gebh. u. Frauenheilk. 23 II, 992 - 1002, 1963
Tokographische Untersuchungen zur Wirkungsweise der "Spasmolytika"
31. KALCHAUER, B., Gynaecol. (Basel) 152, 425 - 432, 1961
Behandlung gynäkologischer Erkrankungen mit "Librium"
32. KARRER, P., Lehrbuch der organischen Chemie, 1950
33. KEHRER, E., Arch. Gynäk. 81, 160 - 210, 1907
Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den Überlebenden und lebenden inneren Genitalien
34. KEHRER, E., Arch. Gynäk. 89, 574 - 580, 1908
Über den Stoffwechsel des Uterus
35. KEHRER, E., Münch. med. Wschr. 1831 - 1832, 1912
Die motorischen Funktionen des Uterus und ihre Beeinflussung durch Wehenmittel
36. KURDINOWSKY, E., M. Arch. Gynäk. 73, 425 - 437, 1904
Der Geburtsact, am isolierten Uterus beobachtet. Adrenalin als ein Gebärmuttermittel
37. KURDINOWSKY, E., M., Arch. Gynäk. 76, 282 - 312, 1905
Physiologische Versuche an der Gebärmutter in vivo, ihre Vergleichung mit den Versuchen an dem isolierten Organe und einige allgemeine Ergebnisse

38. KURDINOWSKY, E., M., Arch. Gynäk. 78, 539 - 578, 1906
Weitere Studien zur Pharmakologie des Uterus und deren klinische Würdigung
39. LONROS, N. u. GOUSKOS, A., Z. Gebh. u. Gynäk. 149, 324 - 327, 1958
Bemerkungen zur oxytocischen Wirkung des Dolantin
40. MADAUS, Biologische Heilmittel I, Heilpflanzen II, 1938
41. MAGNUS, R., Pflügers Arch. ges. Physiol. 102, 123 - 151, 1904
Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugethieren
42. MAYER, M., HALPEN, B. et. NOGUEIRA, I., Bull. Fédérat. Soc. Gynec. et Obstétr. 7, 591 - 604, 1957
Etude pharmacodynamique de certaines substances utéro-sédatives et utéro-contracturantes
43. MELTON, C. E., jr., Endocrinology (Springfield III) 58, 139 - 149, 1956
Electrical Activity in the Uterus of the Rat
44. MOGGIAN, G. Riv. Ostetr. (Milano) 37, 346 - 353, 1955
Influenza degli anestetici locali sulla contrazione uterina e sull'azione contratturante esercitata dagli estratti di postifori sulla muscolatura liscia dell'intestino
45. NISHIYAMA, Y., U. u. CHUMA, S., Osaka City Med. J. 2, 1 - 6, 1955
Pharmacological studies on the uterine movement of albino rat in vitro and in vivo
46. OEHLERT, G., Z. Gebh. u. Gynäk. 159, 170 - 174, 1962
Tokographische Untersuchungen über die Wirkung muskulotroper Substanzen auf die Wehentätigkeit des Uterus
47. PERSIANINOW, L., S., Akus i. Ginek. H.1, 11 - 15, 1952
Über die Wirkung des Acetylcholins auf die Kontraktionsfähigkeit des Uterus auf Follikuligrundlage
48. PETRESCU, V., D., HANLICA, A. et PAVELESCU-MINCU, M., Gynec. et Obstétr. 59, 335 - 345, 1960
L'action du potassium sur l'excitabilité de l'utérus pendant la grossesse
49. ROZIN, S., Obstetr. a. Gynecol. 9, 126 - 131, 1957
Uterine contractility I. Mechanism of mechanical imitation in the normal uterus
50. SCHMID, R., F. u. HUBER, U., Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 308 - 318, 1960
Einfluß von Acetylcholin und Orasthin auf das Ruhe- und Aktionspotential des Uterus
51. SEMM, K. Arch. exp. Path. u. Pharmak. 220, 477 - 481, 1953
Die Standardisierung von Hypophysenhinterlappen-Extrakten am isolierten Rattenutervs
52. SEMM, K., Z. Gebh. u. Gynäk., Beilageheft 154, 1960
Der Oxytocin- Oxytocinase-Haushalt unter besonderer Berücksichtigung des Wehen-Problems
53. SEMM, K. u. WIENDL, H., J. Zbl. Gynäk. 84, 1669 - 1674, 1962
Über Oxytocin- inaktivierende Gewebeextrakte
54. SEMM, K., Gebh. u. Frauenheilk. 22, 980 - 982, 1962
Der Abbau von Oxytocin durch menschliche und pflanzliche Enzyme
55. SEMM, K., Arzneim.-Forsch. 12, 252 - 260, 1962
Der Abbau von Hypophysenhinterlappenhormon durch pflanzliche Enzyme

56. STRAUB, W. u. VIAUD, D., Arch. exp. Path. u. Pharmac. 169, 1 - 8, 1933
Studien über Darmmotilität I
57. STRAUB, W. u. SCHILD, H., Arch. exp. Path. u. Pharmac. 169, 9 - 17, 1933
Studien über Darmmotilität II
58. WATTS, D. T., Amer. J. Physiol. 173, 291 - 296, 1953
Stimulation of uterine Muscle by Adenosine Triphosphate
59. v. WIESNER, J., Die Rohstoffe des Pflanzenreiches II, 1928
60. WIQVIST, N., WIQVIST, I., FIELITZ, C., A. and CALDEYRO-BARCIA, R.,
Acta endocr. 41, 161 - 169, 1962
Effects of Oxytocin on the uterine response electrical stimulation
61. WOLFFRAM, E., Zbl. Gynäk. 80, 145 - 159, 1958
Funktionelle Störungen in der Eröffnungsperiode und deren Behandlung mit
Spasmolyticis

Für das Entgegenkommen, die notwendigen Versuche für meine Doktorarbeit an der Universitäts-Frauenklinik II München durchführen zu können, wobei mir das erforderliche Geräte- und Tiermaterial überlassen wurde, bin ich Herrn Professor Fikentscher meinen besonderen Dank schuldig.

Herrn Professor Semm darf ich für die Themastellung, die Korrektur meiner Arbeit und seine großzügige Unterstützung in allen Fragen aufrichtig danken.

Brigitte Müller - Betz

LEBENS LAUF

Am 26. März 1940 wurde ich als Tochter des Ministerialrats Dr. Eduard Betz und seiner Gattin Emmi, geborene Ost, in München geboren. Im Sommer 1944 kam mein Vater bei einem Bombenangriff ums Leben. Vom Herbst 1946 bis Sommer 1950 besuchte ich die Volksschule in meinem damaligen Wohnort Gräfelfing, um anschließend in das Realgymnasium Gräfelfing überzutreten, das ich im Sommer 1959 mit dem Abschluß der Reife verließ. Im Herbst desselben Jahres begann ich an der Ludwig - Maximilians - Universität München das Medizinstudium. Während der vorklinischen und klinischen Semesterferien arbeitete ich in verschiedenen Krankenhäusern in und um München sowie am Bürgerspital Basel. Außerdem führte ich als Werkstudentin in der pharmazeutischen Fabrik Thomae, Biberach, Versuche mit mehreren Kleintieren durch. Am 23. Juli 1964 verheiratete ich mich mit dem Elektroingenieur Hans Harald Müller und verzog von Gräfelfing nach München. Unser Sohn Florian Peter wurde am 2. Juni 1965 geboren. Nach 12 Studien - semestern beendete ich im Februar diesen Jahres das Staatsexamen.

